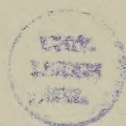


Michael Bachhuber

ÜBER DIE WIRKUNG
VERSCHIEDENER AGONISTEN
UND ANTAGONISTEN DES VEGETATIVEN
NERVENSYSTEMS AM ISOLIERTEN
PFERDEBLINDDARM

Diss. München.
1923



Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und
Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Komm. Vorstand: Prof. Dr. W. Leidl

ÜBER DIE WIRKUNG VERSCHIEDENER AGONISTEN
UND ANTAGONISTEN DES VEGETATIVEN NERVEN-
SYSTEMS AM ISOLIERTEN PFERDEBLINDDARM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Michael Bachhuber
aus
Aschaffenburg

München
1983

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. G. Terplan

Referent: Prof. Dr. A. Petter

Korreferent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. H. Waibl

Tag der Promotion: 29. Juli 1983

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATUR	2
1.	Vorkommen adrenerger Rezeptoren und Wirkung von Adrenergica am Gastrointestinaltrakt	2
2.	Wirkung von Dopamin am Gastrointestinaltrakt	8
3.	Wirkung von Cholinergica am Gastrointestinaltrakt	10
III.	METHODIK	12
1.	Untersuchungsmaterial	12
2.	Nährlösung	12
3.	Versuchsablauf	13
4.	Meßtechnik	15
5.	Verwendete Pharmaka	17
6.	Auswertung mit statistischer Beurteilung der Versuche	18
IV.	ERGEBNISSE	21
1.	Mechanische Spontanaktivität der isolierten Blinddarmmuskulatur des Pferdes	21
2.	Wirkung von Sympathomimetika am Pferdecaecum	23
2.1	Untersuchung der ungehemmten Katecholaminwirkung an der Ringmuskulatur	23
2.1.1	Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Ringmuskulatur nach Blockade der α -adrenergen Wirkung	28
2.1.2	Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Ringmuskulatur nach Blockade der β -adrenergen Wirkung	28
2.1.3	Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Ringmuskulatur nach kombinierter Blockade der α - und β -adrenergen Wirkung	29

	Seite
2.2	Untersuchung der ungehemmten Katecholamin- wirkung an der Längsmuskulatur 29
2.2.1	Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Längsmuskulatur nach Blockade der α -adrener- gen Wirkung 33
2.2.2	Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Längsmuskulatur nach Blockade der β -adrener- gen Wirkung 35
2.2.3	Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Längsmuskulatur nach kombinierter Blockade der α - und β -adrenergen Wirkung 35
3.	Wirkung von Parasympathomimetika am Pferde- caecum 37
3.1	Untersuchung der ungehemmten Wirkung von Acetylcholin, Carbachol und Arecolin an der glatten Muskulatur des Pferdecacums 37
3.1.1	Vergleich der kontrahierenden Wirkung von Acetylcholin an der Ring- und Längsmuskula- tur 37
3.1.2	Vergleich der kontrahierenden Wirkung von Carbachol an der Ring- und Längsmuskulatur 41
3.1.3	Vergleich der kontrahierenden Wirkung von Arecolin an der Ring- und Längsmuskulatur 44
3.1.4	Vergleich der kontrahierenden Wirkung von Acetylcholin, Carbachol und Arecolin an der Ringmuskulatur 47
3.1.5	Vergleich der kontrahierenden Wirkung von Acetylcholin, Carbachol und Arecolin an der Längsmuskulatur 50
3.2	Untersuchung der durch Atropin bzw. Scopo- lamin gehemmten Wirkung von Acetylcholin an der glatten Muskulatur des Pferdecacums 53
3.2.1	Vergleich der hemmenden Wirkung von Scopo- lamin und Atropin an der Ringmuskulatur 53
3.2.2	Vergleich der hemmenden Wirkung von Scopo- lamin und Atropin an der Längsmuskulatur 56

V.	DISKUSSION	60
VI.	ZUSAMMENFASSUNG - SUMMARY	69
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	73



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554007_0057

I. E I N L E I T U N G

Der Blinddarm des Pferdes, der ca. 30 l faßt, spielt im Rahmen der Kolikerkrankungen mit einem Anteil von 25 - 30 % an allen Koliken eine bedeutende Rolle (KÖRBER 1971). In der überwiegenden Zahl der Fälle handelt es sich dabei um Obstipationen (KELLER 1978). Während die fütterungsbedingte Obstipation des Caecums durch die weitgehende Aufgabe der Häckselfütterung (KÖRBER 1971) im Abnehmen begriffen ist, kommt in jüngerer Zeit immer häufiger eine neue Art der Blinddarmobstipation vor, die chronisch rezidivierende Blinddarmobstipation. Es scheint sich dabei um eine Paralyse des Blinddarmes vor allem in den ventralen, apikalen Abschnitten zu handeln, die zur Überladung und Überdehnung des Blinddarmes führt (KRAFT 1982).

Die kausale medikamentöse Therapie dieser Erkrankung ist zur Zeit noch unbefriedigend. Die Anwendung der verschiedenen Wirkstoffe am Pferdeblinddarm beruht weitgehend auf empirischen Daten und auf der Übertragung der bei anderen Tierarten gewonnenen Erkenntnisse auf das Pferd.

Untersuchungen am isolierten Pferdedarm wurden bisher überwiegend am Dünndarm gemacht und sind in der Mehrzahl bereits mehr als 30 Jahre alt.

Aus diesen Gründen wurde eine systematische Untersuchung der Muskulatur des Pferdeblinddarmes hinsichtlich der Wirkung der Überträgerstoffe des vegetativen Systems und des Vorkommens adrenerger Rezeptoren notwendig.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die untersuchte mechanische Aktivität der isolierten Blinddarmmuskulatur, die durch verschiedene Agonisten und Antagonisten des Vegetativums experimentell beeinflusst wurde.

II. L I T E R A T U R

1. Vorkommen adrenerger Rezeptoren und Wirkung von Adren- ergica am Gastrointestinaltrakt

Substanzen, die spezifische Wirkungen durch Reaktion mit adrenergen Rezeptoren hervorrufen, werden adrenerge Agonisten genannt, solche, die spezifisch die Wirkung eines adrenergen Agonisten hemmen, adrenerge Antagonisten oder adrenerge Blocker. Adrenerge Rezeptoren charakterisiert man anhand zweier pharmakologischer Verfahren, wobei ausgewählte adrenerge Agonisten und Antagonisten angewandt werden, um Ähnlichkeiten oder Unterschiede in den Eigenschaften der verschiedenen Reaktionen aufzuzeigen (AHLQUIST 1948, FURCHGOTT 1967, LEVITZKI 1978, BÜLBRING et al. 1981).

Im ersten Verfahren wird das Wirkungsstärkeverhältnis einer Reihe strukturell verschiedener, aber chemisch verwandter Agonisten bestimmt. Dazu werden Dosiswirkungskurven von Adrenalin, Noradrenalin und anderen nahe verwandten Aminen für ein gegebenes Effektorsystem erstellt und die relative Wirkungsstärke dieser Agonisten verglichen.

Im zweiten Verfahren wird die Fähigkeit verschiedener Antagonisten, die Reaktion des Effektorsystems auf einen zugegebenen Agonisten zu hemmen oder zu blockieren, ermittelt.

Die Beobachtung, daß bestimmte Mutterkorn-Alkaloide die motorischen, aber nicht die inhibitorischen Wirkungen von Adrenalin blockierten, hat DALE (1906) dahingehend gedeutet, daß zwei verschiedene adrenerge Rezeptorentypen vorhanden seien, insbesondere nachdem sich auch mehrere Effekte von Adrenalin, so am Blutdruck, unter dieser selektiven Blockade umkehrten. Diese Beobachtungen konnten am besten erklärt werden durch die Annahme, daß Adrenalin grundsätzlich zwei entgegengesetzte Wirkungen besitzt;

wenn der eine Effekt durch einen geeigneten Antagonisten blockiert ist, kommt der zweite voll zur Geltung.

Diese Hypothese wurde von AHLQUIST (1948) erneut aufgegriffen. Er untersuchte verschiedene Sympathomimetika an lebenden Hunden, Katzen und Kaninchen sowie an isolierten Organen dieser Tierarten. Am Darm stellte er fest, daß die glatte Muskulatur von allen untersuchten Substanzen im Sinne einer Tonusverminderung gehemmt wurde. Aufgrund der Reihenfolge der relativen Wirkungsstärke dieser sympathomimetischen Amine bezeichnete er die adrenergen Rezeptoren, die die intestinale Hemmung vermittelten, als α -Rezeptoren. Gegen AHLQUISTs Klassifizierung sprach allerdings, daß die relaxierende Wirkung der Katecholamine an isolierten Darmsegmenten sich durch adrenerge Blockersubstanzen wie Dibenamin und Phentolamin nicht hemmen ließ (NICKERSON 1949).

Mit dem kurz zuvor verfügbar gewordenen Dichlorisoproterenol (DCI), einem β -Blocker, untersuchte FURCHGOTT (1959) erneut die Frage der Rezeptorklassifizierung im Darm. Am isolierten Kaninchenduodenum fand er, daß weder ein α -Blocker (Dibenamin) noch ein β -Blocker (DCI) die hemmende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin wirksam blockierten. Dies veranlaßte ihn, einen dritten Typ von Adrenozeptor, den δ -Rezeptor, zu fordern. Jedoch wurde diese Forderung bald von AHLQUIST u. LEVI (1959) widerlegt, die die Motilität des Hundedünndarms "in vivo" untersuchten. Sie konnten zeigen, daß die Kombination des β -Blockers DCI mit Dibozan, einem α -Blocker, in der Lage war, die hemmenden Effekte (Tonusverminderung) von Adrenalin und Noradrenalin auf die intestinale Motilität zu antagonisieren. Zusätzlich fanden sie, daß DCI allein den inhibitorischen Effekt von Isoprenalin blockieren konnte, während Dibozan, allein gegeben, die Hemmung durch Phenylephrin aufhob. Auf die Weise wurde abgeklärt, daß der Hundedarm sowohl α - als auch β -Rezeptoren besitzt, und daß die Erregung jedes der beiden stets zu einer Hem-

mung der Motilität führt.

Diese Ergebnisse wurden in der Folge von FURCHGOTT (1960) "in vivo" an isolierten Segmenten des Kaninchendünndarms bestätigt, ebenso an der Tänie des Meerschweinchencaecums (JENKINSON u. MORTON 1967, BRODY u. DIAMOND 1967) wie an der Tänie des menschlichen Kolons (BUCK-NEILL u. WHITNEY 1964).

Die Existenz von hemmenden α - und β -Rezeptoren im Darm wurde damit allgemein anerkannt.

Etwa gleichzeitig verlief das Auffinden erregender α -Rezeptoren im Darm. Ihr Vorkommen wurde zuerst von ELLIOT (1904) und DALE (1906) in intestinalen Sphinkteren aufgezeigt und danach für viele Spezies bestätigt (GAZET u. JARRET 1964, PAHLIN u. KEWENTER 1976). Gelegentlich wurde über Beobachtungen berichtet, die auf das Vorhandensein exzitatorischer α -Rezeptoren auch in anderen Teilen der Darmwand, außerhalb der Sphinktergegend, hinwiesen (MAGNUS 1903, BERNHEIM u. BLOCKSOM 1932, BRUNAUD u. LA-BOUCHE 1947, MUNRO 1951, und 1952, LANDS 1952, BAUER 1981). Anders als am Oesophagus (BURNSTOCK 1960, BAILEY 1965) und am Darm (BAILEY 1971, OHKAWA 1976) ist das Vorhandensein von exzitatorischen α -Rezeptoren im intestinalen glatten Muskel im allgemeinen schwierig zu zeigen, ausgenommen in der Gegend von Sphinkteren und im Endabschnitt des Ileums (MUNRO 1951, REYNOLDS et al. 1967, REDDY u. MORAN 1968). Möglicherweise verhalten sich in diesen Abschnitten die erregenden α -Rezeptoren "dominanter" als die hemmenden Rezeptoren, so daß Adrenalin für gewöhnlich eine Erregung auslöst (LEE 1970).

Schon früh wurden auch an der glatten Muskulatur des Pferdedarms außerhalb sphinkterischer Bereiche Hinweise für das Vorkommen exzitatorischer adrenerger Rezeptoren gefunden (Tab. 1). So stellten bereits TANAKA u. OHKUHO (1940) eine kontrahierende Wirkung des Adrenalins

Tab. 1 Zusammenfassung verschiedener Ergebnisse mit
Katecholaminen am Pferdedarm.

	Adrenalin	Noradrenalin	Phenylephrin	Literatur
Duodenum	† (1) † (1) † (1)	† (1) † (1)	† (1)	BRUNAUD u. LABOUCHE 1947 POLENZ 1951 RUCKEBUSCH et al. 1971
Jejunum	† (1) † (1) † (1) † (1) † (3) † (2)	† (1) † (1) † (1) † (1) † (3) † (2)	† (1) † (1) † (1)	VÖLKER u. KRAUSE 1950 POLENZ 1951 MEYER 1953 RUCKEBUSCH et al. 1971 RUCKEBUSCH et al. 1971 RUCKEBUSCH et al. 1971
Ileum	† (1) † (3) † (1) † (3) †† (3) † (1) † (3) † (2)	† (1) † (3) † (2)	†† (3)	TANAKA u. OHKUHO 1940 SÜSSER 1949 ALEXANDER 1949 ALEXANDER 1952 BRUMME 1953 RUCKEBUSCH et al. 1971 RUCKEBUSCH et al. 1971 RUCKEBUSCH et al. 1971
Caecum	† (3) † (1) † (1) † (1)	† (1)	† (1)	SÜSSER 1949 BARKE 1949 ALEXANDER 1949 POLENZ 1951
Colon	† (1) † (1) † (1)	† (1) † (1)	† (1) † (1)	BARKE 1949 VÖLKER u. KRAUSE 1950 POLENZ 1951

† Förderung der
Darmmotilität
‡ Hemmung der
Darmmotilität

(1) isolierter Darm
(2) isoliert perfundierter Darm
(3) Darm "in vivo"

am isolierten Pferdedünndarm fest. BRUNAUD u. LABOUCHE (1947) bestätigten diese Beobachtung am isolierten Duodenum. SÜSSER (1949) fand die gleiche kontrahierende Adrenalinwirkung am Ileum "in vivo". Am Caecum beobachtete er nach Adrenalin eine Tonussenkung. Bei sehr niedrigen Adrenalinkonzentrationen registrierte er allerdings manchmal auch hier eine Tonussteigerung, die er aber als bedeutungslose Reaktion auf das Einführen der Pipette in die Organbadflüssigkeit wertete. BARKE (1949) stellte dagegen nur einen inhibitorischen Einfluß des Adrenalins auf die Bewegungen von isolierten Dünn- und Dickdarmstreifen des Pferdes fest. Auch ALEXANDER untersuchte 1949 das isolierte Ileum und Caecum des Pferdes und fand, wie SÜSSER (1949) und TANAKA u. OHKUHO (1940), eine Tonuserhöhung am Ileum durch Adrenalin. Am Caecum, wo er Ringmuskulatur und die überwiegend zu Tänien zusammengefaßte Längsmuskulatur getrennt untersuchte, fand er zwar bei der Ringmuskulatur eine Tonuserhöhung durch Adrenalin, bei der Tänie aber keine Reaktion. Der Rhythmus der Darmmuskelbewegungen war beim Ileum unverändert, beim Caecum insgesamt verlangsamt. VÖLKER u. KRAUSE (1950) dehnten die Untersuchungen am isolierten Pferdedünndarm auf Noradrenalin und Phenylephrin aus. Auch mit diesen Substanzen erhielten sie eine Förderung der Darmmotilität und eine Tonuserhöhung. Am Dickdarm stellten sie, zum Teil im Gegensatz zu ALEXANDER (1949), nur eine Bewegungshemmung und Tonussenkung fest. Sie schlossen aus ihren Versuchsergebnissen, daß den beobachteten Erfolgen bei der Koliktherapie mit Adrianol^R (Phenylephrin) nicht, wie es vom Labortier her zu erwarten gewesen wäre, eine Spasmolyse, sondern eine direkte Erregung des Dünndarms zugrunde liegt. POLENZ (1951) befaßte sich mit der Wirkung der Sympathomimetika auf den gesamten isolierten Pferdedarm. Auch er fand Tonussteigerung durch Adrenalin, Noradrenalin und Phenylephrin, am Dickdarm jedoch Tonussenkung und Motilitätshemmung durch alle untersuchten

Sympathomimetika.

Später überprüfte ALEXANDER (1952) die Wirkung von Adrenalin am Pferdeileum "in vivo". Es zeigte sich, daß Adrenalin "in vivo" im Gegensatz zu den "in vitro"-Versuchen die Motilität des Ileums hemmt, während es den Tonus nur unbedeutend erhöht.

Der Wirkungsmechanismus von Adrenalin, Noradrenalin und Phenylephrin am isolierten Dünndarm des Pferdes war auch Inhalt der Arbeit von MEYER (1953). Er bestätigte die tonussteigernde Wirkung von Adrenalin, Noradrenalin und Phenylephrin am isolierten Dünndarm. Aus seinen Versuchen mit Ganglienblockern folgerte er, daß die intramuralen Ganglien der Darmwand als Ort der erregenden Wirkung von Adrenalin, Noradrenalin und Phenylephrin auszuschließen seien, und nahm an, daß diese Stoffe eine Eigenwirkung an der glatten Muskulatur hätten. Aufgrund der zweiphasischen Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin, wobei einer Erregung später eine Hemmung folgte, schloß er auf zwei Wirkungsweisen des Adrenalins über zwei verschiedene Rezeptoren.

BRUMME (1953) fand bei der Untersuchung des Ileums am lebenden Pferd, daß Adrenalin nur sehr geringe Tonuschwankungen verursacht, daß es, wie er sich ausdrückte, die Darmbewegungen "regularisiert". Auch Phenylephrin zeigte sich "regularisierend" und peristaltikhemmend.

Die "in vivo" erhobenen Befunde bezüglich der Adrenalinwirkung am Pferdedünndarm stehen zu den "in vitro" gefundenen Ergebnissen also teilweise im Widerspruch. RUCKEBUSCH et al. (1971) versuchten diesen Widerspruch zu klären. Sie führten an Muskelstreifen des isolierten Dünndarms, an perfundierten Darmstücken und am Darm "in vivo" vergleichende Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung der Sympathomimetika und spezifischer Blocker durch. Sie stellten fest, daß sich die Wirkung von Adrenalin auf die Dünndarmmotorik beim lebenden Pferd nicht von derjenigen anderer Tierarten unterscheidet, daß sich Adrenalin und

Noradrenalin "in vitro" aber als Substanzen mit kontrahierender Wirkung auf Duodenum, Jejunum und Ileum des Pferdes darstellen. Diese erregende Wirkung hielt auch unter Atropineinwirkung und bei Präparaten, die mehr als 48 Stunden bei 4°C gekühlt wurden, an. Die kontrahierende Wirkung wurde unspezifisch sowohl durch α -Blockade mit Phentolamin und Phenoxybenzamin wie auch durch β -Blockade mit Propranolol aufgehoben oder abgeschwächt. Die erregende Wirkung von Adrenalin war aber, auch "in vitro", dann nicht nachzuweisen, wenn Adrenalin auf arteriellem Weg der perfundierten isolierten Darmschlinge zugeführt wurde. RUCKEBUSCH et al. (1971) schlossen daraus, daß es sich bei diesen gegensätzlichen Wirkungen nicht um eine Besonderheit der adrenergen Innervation, sondern um einen direkten muskulotropen Effekt bestimmter sympathomimetischer Amine beim Pferd, ohne Beteiligung der α - und β -Rezeptoren, handeln müsse.

2. Wirkung von Dopamin am Gastrointestinaltrakt

Verschiedene Versuchsergebnisse wiesen darauf hin, daß Dopamin eine physiologische Aufgabe bei der Regulation der gastrointestinalen Motilität hätte. Intravenöse Verabreichung von Dopamin verursachte beim Opossum eine Druckreduzierung im kaudalen Oesophagussphinkter (RATTAN u. GOYAL 1976). Dieser Effekt wurde von Haloperidol, aber nicht von Phentolamin oder Propranolol blockiert. In vergleichbarer Weise dilatierte Dopamin isolierte Muskelstreifen vom distalen Oesophagus des Opossums. Dies wurde spezifisch von Bulbocapnin und Haloperidol antagonisiert (de CARLE u. CHRISTENSEN 1976). Bei "in vivo"-Studien am Hund erzeugte Dopamin einen von der Konzentration abhängigen Druckabfall im Magen, was wiederum von Metoclopramid oder Pimozid blockiert wurde (VALENZUELA 1976). Eine ähnliche durch Dopamin ausgelöste Dilatation wurde bei Experimenten am isolierten Magen des Meerschweinchens

gefunden. Dieser Dopamineffekt konnte durch Domperidon gehemmt werden (van NUETEN et al. 1978). All diese Ergebnisse deuten an, daß Oesophagus und Magen offenbar mit spezifischen Dopaminrezeptoren ausgestattet sind, deren Stimulation eine Relaxierung des kaudalen Oesophagussphinkters und der Magenwand verursacht. Andererseits gibt es bisher aber noch keinen Beweis für das Vorkommen spezifischer Dopaminrezeptoren im Dünndarm, obwohl von GOLDBERG et al. (1978) in Erwägung gezogen wurde, daß eine Aktivierung von Dopaminrezeptoren im Darm die intestinale Motilität hemmen könnte und daß eine Blockade mit Metoclopramid die Motilität verstärken könnte.

In früheren Experimenten (VIZI et al. 1974, WIKBERG 1978) wurde festgestellt, daß Dopamin, ebenso wie α -Sympathomimetika, die durch direkte Niederfrequenzstimulation ausgelösten Kontraktionen des isolierten Meerschweinchenileums hemmte. Beide Studien gingen aber nicht näher auf die Natur des Rezeptors ein, mittels dessen Dopamin diese Kontraktionshemmung auslöste. ILLES u. KNOLL (1978) haben gezeigt, daß Phentolamin, aber nicht Haloperidol den hemmenden Effekt einer Einzelmenge von Dopamin antagonisierte. Sie schlossen daraus, daß Dopamin sehr wahrscheinlich mehr auf präsynaptische α -Rezeptoren im Meerschweinchenileum und weniger auf Dopaminrezeptoren wirkte. GÖRICH et al. (1982) untersuchten den Einfluß verschiedener Dopaminantagonisten und eines α -Blockers auf die hemmende Wirkung des Dopamins am elektrisch stimulierten isolierten Meerschweinchenileum. Sie folgerten, so wie ILLES u. KNOLL (1978) auch, daß Dopamin seine Hemmwirkung durch Stimulation neuronaler α -Rezeptoren entfaltete. Ihre Ergebnisse gaben keinen Hinweis für die Existenz spezifischer inhibitorischer Dopaminrezeptoren im Meerschweinchenileum.

Am Darm des Pferdes wurden meines Wissens noch keine derartigen Versuche hinsichtlich der Wirkung des Dopamins durchgeführt.

3. Wirkung von Cholinergica am Gastrointestinaltrakt

Acetylcholin ist einer der Transmitter, die von autonomen Nerven über Synapsen auf glatte Muskelzellen übertragen werden, insbesondere auf die Längsmuskulatur des Darmes. In einigen glatten Muskeln erzeugt die Erregung cholinergischer Nerven eine Kontraktion oder einen Frequenzanstieg der phasischen Kontraktionen. Dies wird allgemein stimulierender oder exzitatorischer Effekt genannt. Ebenso wie das von cholinergen Nerven freigesetzte Acetylcholin kann das einem isolierten Organ über die im Badgefäß befindliche Nährlösung zugesetzte Acetylcholin wirken. Bei solchen Versuchen an der glatten Muskulatur des Darmes konnten alle Untersucher übereinstimmend von einer kontrahierenden Wirkung des Acetylcholins wie der anderen direkten Parasympathomimetika Carbachol, Arecolin und Pilocarpin berichten. Es kann als gesichert gelten, daß Acetylcholin direkt auf die glatte Muskelzelle wirkt und nicht indirekt über die Freisetzung anderer stimulierender Substanzen, denn seine muskulotropen und elektrophysiologischen Effekte bleiben nach Denervierung oder Ganglienblockade vergleichbar erhalten (PATON u. ZAR 1968, KURIYAMA 1970, BOLTON 1971, von LOH 1971, JOHNSON u. MARSHALL 1972). Dabei scheint Acetylcholin mit Rezeptoren auf der Membranoberfläche der glatten Muskelzelle in Wechselwirkung zu treten, denn eine Freisetzung von Acetylcholin nahe der Membran, aber extrazellulär, erzeugte eine Depolarisation, während eine intrazelluläre Applikation keinen Effekt hatte (PURVES 1974).

Am Pferdedarm konnte die Wirkung des Acetylcholin und der direkten Cholinergica übereinstimmend mit den Ergebnissen bei anderen Tierarten als exzitatorisch beschrieben werden. Diese besteht in einer dosisabhängigen Tonussteigerung sowie einer Erhöhung von Kontraktionsamplitude und Kontraktionsfrequenz bzw. einer Förderung der peristaltischen Bewegungen. Bezüglich des Atropins wurde der

bekannte Acetylcholin-Antagonismus bestätigt (BRUNAUD u.
LABOUCHE 1947, ALEXANDER 1949, BARKE 1949, VÖLKER u.
KRAUSE 1950, EHRLICH 1951, ALEXANDER 1952, BRUMME 1953).

III. M E T H O D I K

1. Untersuchungsmaterial

Darmproben wurden von insgesamt 53 Schlachtpferden unabhängig von Rasse, Alter und Geschlecht gewonnen. Die Muskelstreifen aus dem Bereich der Blinddarmspitze* wurden unmittelbar nach der Evisceration entnommen, in gekühlter Nährlösung abgespült und in ein mit 2-3°C kalter Nährlösung gefülltes Thermosgefäß verbracht. Der Darm wurde nach 20 Minuten zur weiteren Verwendung aufbereitet.

Um die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des glatten Muskels sicherzustellen, wurde die Schleimhaut mittels einer Präparierschere von der Muskulatur abgetrennt. Zugleich wurde damit eine Verunreinigung der Nährlösung verhindert. Das stumpfe Abtrennen durch Auseinanderziehen der Schichten wird zwar empfohlen (MAGNUS 1904, AMBACHE 1954, WEISS et al. 1961), wegen der Gefahr der Überdehnung wurde es aber hier nicht angewandt. Um die osmotischen Verhältnisse in der Darmmuskulatur aufrechtzuerhalten und um eine Austrocknung zu verhindern, wurde in gekühlter Nährlösung präpariert.

Bei Versuchen mit Parasympathomimetika wurde der glatte Muskel vor Versuchsbeginn zur Dämpfung der Spontanaktivität etwa 24-48 Stunden bei 2°C inkubiert (RUCKEBUSCH et al. 1971) und die Nährlösung dabei täglich erneuert. Auf diese Weise war es möglich, vom Darm eines Tieres reproduzierbare Ergebnisse bis zum 5. Tag nach der Gewinnung zu erzielen. Versuche zur Charakterisierung adrenerger Rezeptoren wurden an frischen und gelagerten Präparaten durchgeführt.

2. Nährlösung

Als Nährlösung diente eine täglich frisch hergestellte Krebs-Henseleit-Lösung mit folgender Zusammensetzung (g/l):

* Einzelne vergleichende Untersuchungen mit Muskelstreifen aus dem Bereich des Blinddarmkörpers erbrachten keine abweichenden Ergebnisse.

NaCl	6,9	KH ₂ PO ₄	0,16
KCl	0,35	NaHCO ₃	2,09
CaCl ₂	0,28	Glucose	1,09
MgSO ₄	0,14		

Diese Nährlösung wurde fortwährend mit Carbogen (95% O₂ + 5% CO₂) durchströmt. Der pH-Wert lag bei 7,4.

CaCl₂ wurde aus einer Calcium-Standardlösung (E.MERCK, Art. 2151, 1982) für die Herstellung der Nährlösung verwendet. Die Krebs-Henseleit-Lösung weist unter den bekannten Nährlösungen die größte Übereinstimmung mit den Elektrolytwerten des Pferdeserums auf und wurde deshalb für die Versuche gewählt.

3. Versuchsablauf

Aus der Längs- und Ringmuskulatur wurde unter Umspülung mit Nährlösung jeweils ein 10 mm langer und 4 mm breiter Streifen herauspräpariert, an beiden Enden mit einer kleinen Schlaufe aus Baumwollfaden versehen und vertikal in ein 30 ml fassendes, auf 37°C temperiertes Organbad (Abb. 1) eingehängt, das mit Nährlösung gefüllt war und kontinuierlich mit Carbogen durchströmt wurde.

Über eine Umlenkrolle wurde eine Vorlast angebracht, die bei der Ringmuskulatur 4 Gramm, bei der Längsmuskulatur 5 Gramm betrug. Damit wurden die Muskelstreifen um etwa die Hälfte ihrer Anfangslänge gedehnt.

Nach etwa einer Stunde erreichten die Muskelstreifen einen konstanten Tonus. Erst danach begann der eigentliche Versuch durch Zugabe der verschiedenen zu prüfenden Wirksubstanzen. Nach Substanzzugabe und einer von der jeweiligen Substanz abhängigen Einwirkungszeit wurde die Nährlösung mehrmals gewechselt. Eine weitere Substanzzugabe erfolgte erst nach dem erneuten Erreichen des Ausgangstonus.

Um Nachwirkungen auszuschließen, wurde an einem Präpa-

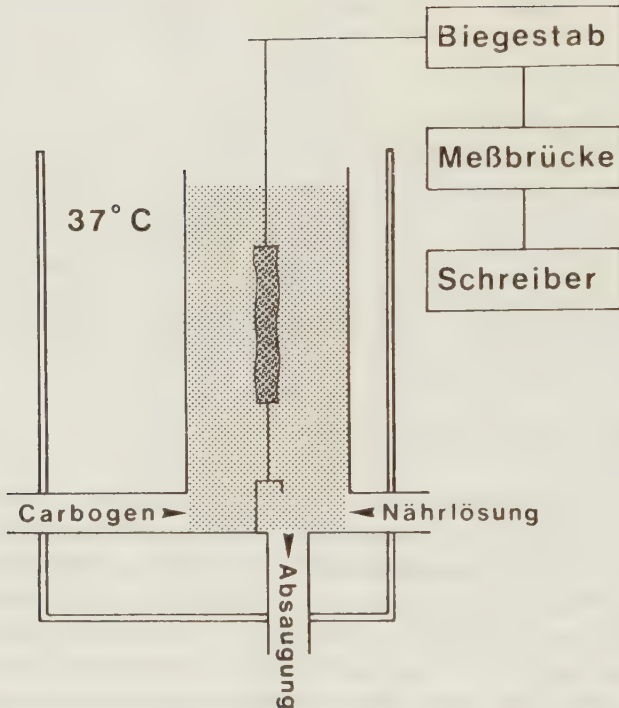


Abb. 1 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung zur Erfassung auxotonischer Muskelkontraktionen.

Der Blinddarmmuskelstreifen befindet sich in begaster, temperierter Krebs-Henseleit-Lösung. Seine Längen- und Kraftänderungen werden über den Biegestab und eine elektronische Meßkette verstärkt und aufgezeichnet.

rat prinzipiell nur ein Agonist mit seinem Antagonisten geprüft.

4. Meßtechnik

Die mechanische Tätigkeit von Muskeln läßt sich unter drei verschiedenen Meßbedingungen erfassen:

a) Bei vorgegebener, gleichbleibender, am Muskel angreifender Kraft wird eine Längenänderung des Muskels registriert. Solche Meßbedingungen bezeichnet man als isotonisch.

b) Bei konstanter vorgewählter Muskellänge wird eine Kraftänderung am Muskel registriert. Solche Bedingungen bezeichnet man als isometrisch.

c) Bei vorgewählter Ausgangslänge und -kraft werden Längenänderungen und Kraftänderungen gleichzeitig registriert. Diese Meßbedingungen bezeichnet man als auxotonisch.

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Erfassung der Muskelkontraktionen eine auxotonische Meßanordnung in Form eines Biegestabes (Modell W, Hugo Sachs Elektronik) verwendet. Sie ist in der Abb. 2 schematisch dargestellt.

Bei diesem Biegestab handelt es sich um einen Hebelarm mit einer weichen Blattfeder, die an der Ober- und Unterseite mit Dehnungsmeßstreifen (DMS) versehen ist. Das durch den Organzug bedingte Durchbiegen der Blattfeder induziert im DMS Widerstandsänderungen, welche mit Hilfe einer Wheatstone'schen Brückenschaltung gemessen werden. Diese Anordnung bietet insofern auxotonische Bedingungen, als der Grad der Auslenkung des Hebelarmes durch eine definierte Kraft bestimmt wird.

Der für die Versuche gewählte Befestigungspunkt für das Organ lag im mittleren Bereich des Biegestabes. Nach Herstellerangabe entspricht eine Auslenkung des Hebel-

armes um einen Millimeter an diesem Punkt 321 mg. Zusammen mit der Vorlast errechnete sich daraus für die Ringmuskulatur eine Kraft von $4,24 \cdot 10^{-2}$ N, für die Längsmuskulatur von $5,22 \cdot 10^{-2}$ N.

Das elektronische Signal aus dem DMS am Biegestab wird über eine Gleichspannungsmeßbrücke (Type 300, Hugo Sachs Elektronik) verstärkt und mittels eines Kompensationsschreibers (Watanabe Multicorder model MC 6601) linear aufgezeichnet.

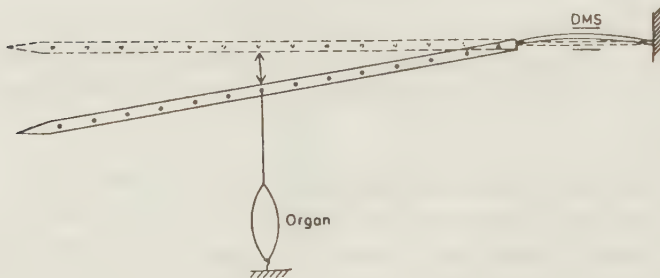


Abb. 2 Schematischer Aufbau und Verhalten des Biegestabes.

Bei Anbringung des Organs an der Biegestabmitte herrschen auxotonische Bedingungen. Je weiter in Richtung Spitze die Aufhängung erfolgt, desto isotonischer, je weiter in Richtung DMS, desto isometrischer sind die Verhältnisse.

DMS = Dehnungsmeßstreifen

5. Verwendete Pharmaka

ACETYLCHOLIN	Acetylcholinchlorid, E. Merck, Darmstadt
ARECOLIN	Arecolinhydrobromid, Sigma, München
CARBACHOL	Carbamoylcholinchlorid, Sigma, München
ATROPIN	Atropin sulfur., E. Merck, Darmstadt
SCOPOLAMIN	Scopolaminhydrobromid, Sigma, München
ADRENALIN	Epinephrinhydrochlorid, Suprarenin ^R , Hoechst, Frankfurt am Main
NORADRENALIN	Noradrenalinhydrochlorid, Arterenol ^R , Hoechst, Frankfurt am Main
DOPAMIN	3-Hydroxytyraminiumchlorid, E. Merck, Darmstadt
PHENOXYBENZAMIN	Phenoxybenzaminhydrochlorid, Smith Kline & French Labs., Philadelphia
CARAZOLOL	Suacron ^R , Praemix Wirkstoff GmbH, Mannheim
PROPRANOLOL	Propranololhydrochlorid, Dociton ^R , Rhein-Rharma, Planstadt

Die täglich frisch hergestellten Testlösungen wurden in Teilmengen von 0,05 ml mit einer Eppendorf-Pipette der Badlösung zugegeben. Vor der Prüfung ihrer hemmenden Wirkung konnten alle untersuchten Wirkstoffantagonisten (Blocker) zuvor eine halbe Stunde auf das Organ einwirken. Erst danach wurde ein Agonist zugesetzt.

6. Auswertung mit statistischer Beurteilung der Versuche

Bei einer deutlichen konzentrationsabhängigen Kontraktion der Muskelpräparate wurde diese Beziehung als kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve dargestellt. Für die Darstellung wurden die erreichten Kontraktionshöhen gemessen und in relative Werte zur maximalen Kontraktionshöhe umgerechnet. Die so erhaltenen, auf den Maximalwert der Kontraktionshöhe bezogenen Prozentwerte wurden an der Ordinate und die zugehörigen Konzentrationen logarithmisch an der Abszisse aufgetragen (van ROSSUM u. van den BRINK 1963). Kumulativ soll bedeuten, daß dem Organbad Einzelkonzentrationen ohne jeweiliges Auswaschen fortlaufend zugegeben wurden, die zu geometrisch ansteigenden Konzentrationen führten. Die verwendete geometrische Reihe $a + aq^1 + aq^2 + \dots + aq^{n-1}$ hatte das Anfangsglied $a=1$ und den Quotienten $q=2$.

Wenn sich keine deutliche Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration zeigte, wurden zur Darstellung Originalregistrierungen und qualitative Beschreibungen verwendet.

Die statistische Überprüfung auf Normalverteilung der Meßwerte erfolgte nach einem Verfahren von DAVID und Mitarbeitern (SACHS 1978). Diese Methode dient der Prüfung einer Stichprobe (auch mit kleinem Umfang n) auf Nichtnormalität. Dabei ergab sich, daß die Verteilung einiger Meßwertreihen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 0,01 und 0,001 nicht einer Normalverteilung entsprach. Die Mittelwerte dieser Meßwerte sind in den Tabellen mit "*" gekennzeichnet. Bei diesen Werten wurde das Rechenverfahren der Standardabweichung dennoch beibehalten.

Aus den halblogarithmischen Konzentrations-Wirkungs-Kurven der Cholinergica wurden über den Konzentrationsbereich des gesamten Wirkungsverlaufs (0 - 100%) die Regressionsgeraden errechnet und die Regressionsanalyse durchgeführt (TALLARIDA u. MURRAY 1981). Anhand dieser Regressionsgeraden wurden die Kurven mittels t-Test auf

Parallelität geprüft (TALLARIDA u. MURRAY 1981). Ein paralleler Kurvenverlauf ermöglicht einen Vergleich der Affinitäten verschiedener Wirkstoffe zu ihren Rezeptoren über den gesamten untersuchten Konzentrationsbereich. Nicht parallele Kurven können nur an einzelnen Punkten miteinander verglichen werden.

Bei Vorbehandlung mit einer Blockersubstanz zeigt die parallele Verschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve an, daß es sich bei dem Hemmstoff um einen kompetitiven Antagonisten handelt.

Bei parallelem Kurvenverlauf erhebt sich jedoch die Frage, ob sich die Kurven signifikant unterscheiden, d.h. ob die einzelnen Substanzen in ihrer Wirkung auch tatsächlich unterschiedlich sind. Dazu wurde überprüft, ob die jeweiligen ED_{50} -Werte, d.h. die Konzentrationen zur Erreichung der halbmaximalen Wirkungen, sich signifikant unterscheiden. War dies der Fall, so konnte daraus geschlossen werden, daß die Substanzen sich in ihrer quantitativen Wirkung unterscheiden.

Für diesen Test wurde mit dem reziproken Eadie-Hofstee-plot (in Anlehnung an die Michaelis-Menten-Kinetik) die Wirkstoffkonzentration zur Erreichung der halbmaximalen Wirkung (ED_{50}) errechnet. Im Eadie-Hofstee-plot resultiert unter der Voraussetzung einer Sättigungskinetik bei Auftragung der Wirkung gegen den Quotienten aus Wirkung und Wirkstoffkonzentration eine Gerade, deren Steigung dem negativen Wert der ED_{50} entspricht (FROMM 1975).

Mittels t-Test wurden die Steigungen der hieraus resultierenden Geraden und damit die ED_{50} -Werte auf signifikante Unterschiede geprüft (ZAR 1974). Bei Signifikanz wurde angenommen, daß unter der Voraussetzung der Parallelität auch ein signifikanter Unterschied in der relativen Wirksamkeit über den gesamten Konzentrationsbereich besteht.

Als Wirksamkeit wird die zur Erreichung einer Wirkung notwendige Konzentration definiert. Die relative Wirksam-

keit ist der Faktor, um den sich, unter der Voraussetzung der Parallelität, die Konzentrationen über den gesamten Wirkungsbereich zur Erreichung gleicher Wirkung unterscheiden.

IV. E R G E B N I S S E

1. Mechanische Spontanaktivität der isolierten Blinddarmmuskulatur des Pferdes

Die meisten Präparate zeigten eine mechanische Spontanaktivität, die ca. eine Stunde nach Einbringen der Darmmuskulatur in das Organbad auftrat, wobei es bei den Muskelstreifen, die länger als einen Tag bei 2°C gelagert waren, etwas länger dauerte als bei frischen Präparaten. Amplitude und Frequenz blieben jedoch vergleichbar. Einige Minuten nachdem die Muskelpräparate einer Spannung ausgesetzt wurden, kam es unter der initialen Dehnung zu einem plötzlich einsetzenden, kurz anhaltenden Tonusanstieg mit starken phasischen Kontraktionen. Diese sogenannte "stretch response" dauerte nur wenige Minuten. Danach ließ sich der Muskel, ohne erneute Spontanaktivität zu zeigen, weiter dehnen. Die Spontanaktivität variierte sowohl in der Frequenz wie in der Amplitude bei verschiedenen Muskelstreifen, die aus dem gleichen Blinddarmteil geschnitten waren. Sie hielt während der gesamten Versuchszeit (beobachtet bis 6 Stunden) an. Es bildete sich eine horizontale Basislinie, die einen stabilen Muskeltonus anzeigte. Einzelne Präparationen zeigten eine sehr große mechanische Aktivität, die das Gewebe für genaue pharmakologische Untersuchungen ungeeignet machte. Die mechanische Spontanaktivität der Längsmuskulatur unterschied sich von derjenigen der Ringmuskulatur durch ihre niedrigere Frequenz und kleinere Amplitude (Abb. 3).

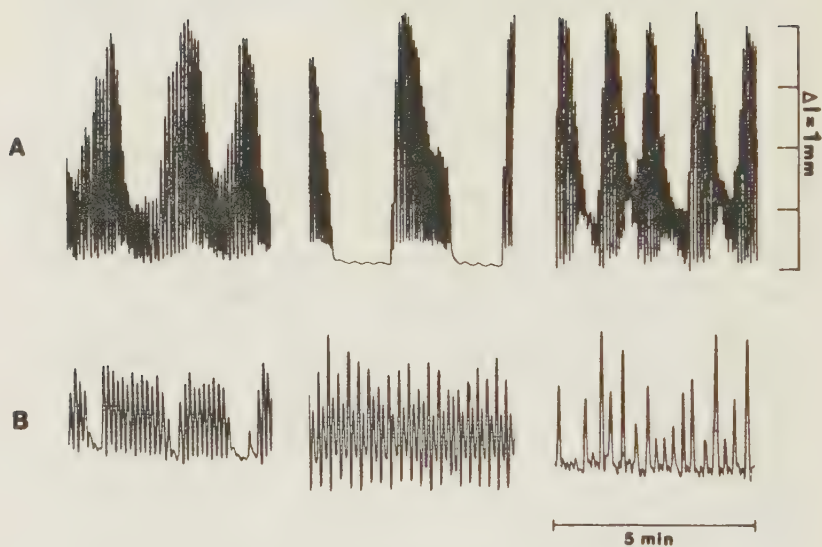


Abb. 3 Originalregistrierungen verschiedener Typen der mechanischen Spontanaktivität von Ring- und Längsmuskulatur des Pferdecaecums als Ausdruck der minutenrhythmischen Fluktuationen des elektrophysiologischen Membranpotentials.

Reihe A - Ringmuskulatur, $1 \text{ mm} \cong 4,24 \cdot 10^{-2} \text{ N}$

Reihe B - Längsmuskulatur, $1 \text{ mm} \cong 5,22 \cdot 10^{-2} \text{ N}$

2. Wirkung von Sympathomimetika am Pferdecaecum

2.1 Untersuchung der ungehemmten Katecholaminwirkung an der Ringmuskulatur

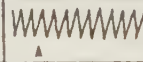
Die Ergebnisse der Versuche mit Katecholaminen und adrenergen Blockern an der isolierten Ringmuskulatur des Pferdecaecums sind in Tab. 2 schematisch zusammengefaßt. Adrenalin und Noradrenalin zeigten beide an der glatten Ringmuskulatur die von vielen Tierarten her bekannte hemmende Wirkung auf die Darmmuskulatur. Diese äußerte sich bei frischen wie bei gekühlt gelagerten Präparaten in einer mäßigen Tonussenkung sowie einer nahezu vollständigen Unterdrückung der mechanischen Spontanaktivität (Abb. 4, Reihe A). Dabei war Adrenalin ab einer Konzentration von $1,13 \cdot 10^{-6}$ mol/l, Noradrenalin ab $1,22 \cdot 10^{-6}$ mol/l voll wirksam. Von Substanzzugabe bis zum Wirkungseintritt vergingen bei beiden gleichermaßen etwa 20 Sekunden. Die Hemmung der glattemuskulären Spontanaktivität hielt bei diesen Katecholaminen meist solange an, bis sie durch mehrmaligen Austausch der Nährlösung aus dem Organbad entfernt wurden. Erst dann traten wieder phasische Spontankontraktionen mit zunehmender Frequenz und Amplitude auf. An einigen frischen und gekühlten Präparaten verursachte Adrenalin eine biphasische Reaktion. Dabei ging eine kurzzeitige Tonuserhöhung der Relaxation voraus.

Dopamin hatte auf frische und gelagerte Ringmuskulatur mit kräftiger und gleichmäßiger Spontanaktivität keinen erkennbaren Einfluß. Bei einigen frischen Präparaten, die zwischen einzelnen Kontraktionsphasen Ruheintervalle aufwiesen, bewirkte Dopamin ab einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-5}$ mol/l eine Beseitigung dieser Ruhephasen, so daß es zu einer ununterbrochenen Folge von in Frequenz und Amplitude gleichbleibenden phasischen Kontraktionen kam (Abb. 5 A). Diese Wirkung hielt an, bis Dopamin durch

Tab. 2

Schematische Zusammenfassung der typischen Reaktionen der Ringmuskulatur des Pferdecaecums auf verschiedene Adrenergica.

Die hemmende Wirkung der untersuchten Katecholamine war an der Ringmuskulatur durch α - bzw. β -Blocker nicht aufzuheben. Dopamin war wirkungslos, lediglich an Präparaten mit schwacher Spontanmotilität war eine erregende Wirkung zu verzeichnen.

	 Δl Wirkungs- verlauf t	Tonus	Mechan. Spontanaktivität	
			Amplitude	Frequenz
ADRENALIN		↓	↓	↓
ADRENALIN nach α -Blockade		↓	↓	↓
ADRENALIN nach β -Blockade		↓	↓	↓
ADRENALIN nach $\alpha + \beta$ -Blockade		—	—	—
NORADRENALIN		↓	↓	↓
NORADRENALIN nach α -Blockade		↓	↓	↓
NORADRENALIN nach β -Blockade		↓	↓	↓
NORADRENALIN nach $\alpha + \beta$ -Blockade		—	—	—
DOPAMIN		—	—	—

Abk. und Zeichen:

- Δl Längenänderung des
Darmmuskelseitens
 t zeitlicher Verlauf
des Versuches
 ▲ Substanzzugabe

- keine Beeinflussung
 ↓ starke Erniedrigung
 ↓ leichte Erniedrigung
 * schnelle Erholung
der Spontanaktivität

Abb. 4 Originalregistrierungen der Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin nach 30-minütiger Einwirkung von Phenoxybenzamin und Propranolol auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten Ringmuskulatur des Pferdecæcums.

Adr - 10^{-6} mol/l Adrenalin

Nor - 10^{-6} mol/l Noradrenalin

Reihe A - Hemmende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin

Reihe B - Vollständige Ausprägung der relaxierenden Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin nach Phenoxybenzamin 10^{-6} mol/l (α -Blocker)

Reihe C - Relaxierende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin nach Propranolol 10^{-6} mol/l (β -Blocker) zeitlich verkürzt und baldiges Wiederauftreten von Spontankontraktionen

● Wechsel der Nährlösung

1 mm $\hat{=}$ $4,24 \cdot 10^{-2}$ N

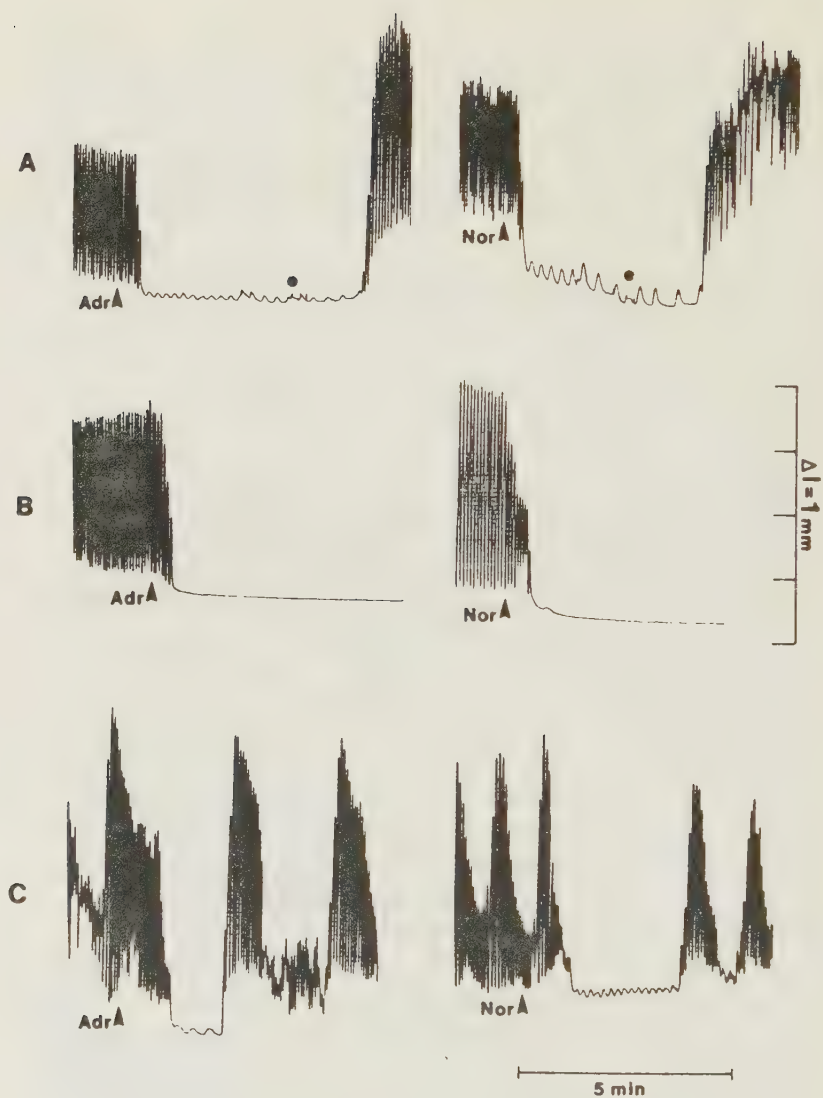


Abb. 4

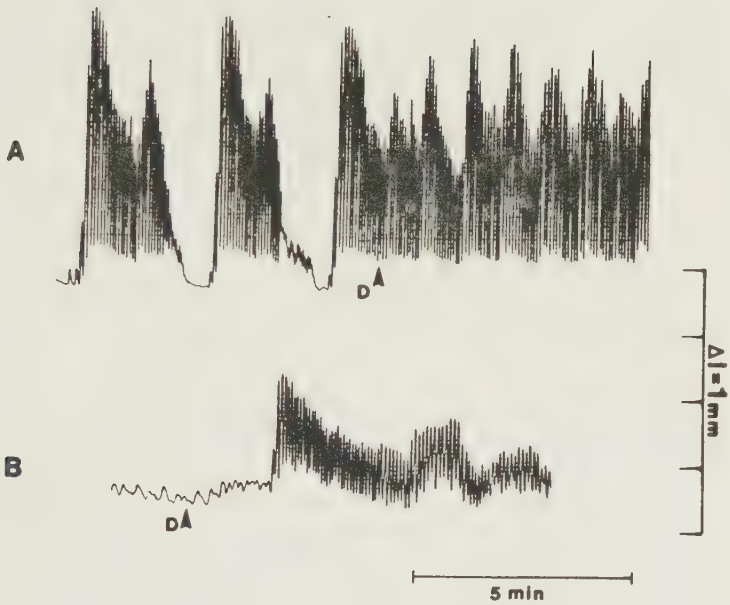


Abb. 5 Originalregistrierungen der Wirkung von Dopamin auf die mechanische Spontanaktivität von frischer und bei 2°C gelagerter isolierter Ringmuskulatur des Pferdecaecums.

Dopamin bewirkt in beiden Fällen an der Ringmuskulatur eine Zunahme der Spontanaktivität.

D - Dopamin $8 \cdot 10^{-5}$ mol/l

A - Frische Ringmuskulatur

B - 24 Stunden gelagerte Ringmuskulatur

1 mm $\hat{=}$ $4,24 \cdot 10^{-2}$ N

Wechsel der Nährlösung ausgewaschen wurde. Bei gekühlt gelagerten Präparaten mit nur schwacher mechanischer Spontanaktivität führte Dopamin zu einem leichten vorübergehenden Tonusanstieg sowie einer anhaltenden Verstärkung der phasischen Spontankontraktionen, die sich in einer Amplituden- und Frequenzerhöhung äußerte (Abb. 5 B). Dopamin war dabei ab einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-5}$ mol/l ca. 2 - 4 Minuten nach Zugabe zur Nährlösung wirksam. Auch diese Dopaminwirkung konnte durch Entfernung des Wirkstoffes aus dem Organbad rückgängig gemacht werden.

2.1.1 Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Ringmuskulatur nach Blockade der α -adrenergen Wirkung

Nach α -Blockade mit Phenoxybenzamin (10^{-6} mol/l), das selbst wirkungslos blieb, kam es unter Einwirkung von Adrenalin und Noradrenalin ausnahmslos zu einer nach ca. 10 Sekunden einsetzenden, dauerhaften Tonussenkung und Motilitätshemmung (Abb. 4, Reihe B). Die nach Adrenalin beobachtete biphasische Reaktion der Ringmuskulatur war nach α -Blockade regelmäßig verschwunden.

Die für einige frische Präparate in Abb. 5 A beschriebene Dopaminwirkung konnte durch Phenoxybenzamin nicht beeinflusst werden. Die nach Dopamin an gelagerter Muskulatur beobachtete Steigerung der mechanischen Spontanaktivität konnte durch Phenoxybenzamin (10^{-7} mol/l) vollständig gehemmt werden.

2.1.2 Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Ringmuskulatur nach Blockade der β -adrenergen Wirkung

Unter dem Einfluß des β -Blockers Propranolol (10^{-6} mol/l), der an der Ringmuskulatur keine Wirkung zeigte, veränderte sich der zeitliche Ablauf der durch Adrena-

lin und Noradrenalin hervorgerufenen Inhibition (Abb. 4, Reihe C). Zum einen dauerte es länger bis die inhibitorische Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin eintrat, und zum anderen war die relaxierende Wirkung von kürzerer Dauer, so daß es ohne Auswaschen bald zu einem erneuten Auftreten der Spontanaktivität kam.

Auf die Dopaminwirkung hatte Propranolol keinen erkennbaren Einfluß.

2.1.3 Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Ringmuskulatur nach kombinierter Blockade der α - und β -adrenergen Wirkung

Phenoxybenzamin und Propranolol waren bis zu einer Konzentration von 10^{-6} mol/l einzeln und gemeinsam nicht in der Lage, die in Abb. 4, Reihe A gezeigte inhibitorische Adrenalin- und Noradrenalinwirkung vollständig zu hemmen. Erst eine Kombination beider Antagonisten mit einer Konzentration von 10^{-4} mol/l konnte diese relaxierende Katecholaminwirkung vollständig hemmen, so daß die phasischen Kontraktionen unverändert erhalten blieben.

2.2 Untersuchung der ungehemmten Katecholaminwirkung an der Längsmuskulatur

Die an der Längsmuskulatur des Pferdecaecums gefundenen Katecholaminwirkungen und ihre Beeinflussung durch spezifische Blocker sind in Tab. 3 zusammenfassend dargestellt. Mit Adrenalin wurden sowohl an frischen wie an gekühlten Präparaten drei unterschiedliche Reaktionen beobachtet. Zumeist kam es zu der oben beschriebenen Tonnussenkung mit Hemmung der mechanischen Spontanaktivität (Abb. 6, Reihe A). Daneben wurde die auch an der Ringmuskulatur beobachtete biphasische Reaktion registriert.

Tab. 3

Schematische Zusammenfassung der typischen Reaktionen der Längsmuskulatur des Pferdecaecums auf verschiedene Adrenergica.

Die hemmende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin war hier im Gegensatz zur Ringmuskulatur durch β -Blocker teilweise aufhebbar. Dopamin regte die Spontanmotilität an. α -Blocker hemmten diese Wirkung, β -Blocker hatten keinen Effekt.

		Tonus	Mechan. Spontanaktivität	
			Amplitude	Frequenz
ADRENALIN		↓	↓	↓
ADRENALIN nach α -Blockade		↓	↓	↓
ADRENALIN nach β -Blockade		↑ ↓	↑	—
ADRENALIN nach $\alpha + \beta$ -Blockade		—	—	—
NORADRENALIN		↓	↓	↓
NORADRENALIN nach α -Blockade		↓	↓	↓
NORADRENALIN nach β -Blockade		↑ ↓	↑	—
NORADRENALIN nach $\alpha + \beta$ -Blockade		—	—	—
DOPAMIN		↑	↑	—
DOPAMIN nach α -Blockade		—	—	—

Abk. und Zeichen:

- Δl Längenänderung des Darmmuskelseitens
 t zeitlicher Verlauf des Versuches
 $\blacktriangle$ Substanzzugabe

- $\uparrow$ leichte Erhöhung
 $-$ keine Beeinflussung
 $\downarrow$ starke Erniedrigung
 $\downarrow$ leichte Erniedrigung

Abb. 6 Originalregistrierungen der Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin nach 30-minütiger Einwirkung von Phenoxybenzamin und Propranolol auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten Längsmuskulatur des Pferdecaecums.

Adr - 10^{-6} mol/l Adrenalin

Nor - 10^{-6} mol/l Noradrenalin

Reihe A - Hemmende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin

Reihe B - Keine Veränderung in der relaxierenden Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin nach Phenoxybenzamin 10^{-6} mol/l (α -Blocker)

Reihe C - Biphasische Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin mit initialem Tonusanstieg und Fortdauer der Spontankontraktionen nach Propranolol 10^{-6} mol/l (β -Blocker)

● Wechsel der Nährlösung

1 mm $\hat{=}$ $5,22 \cdot 10^{-2}$ N

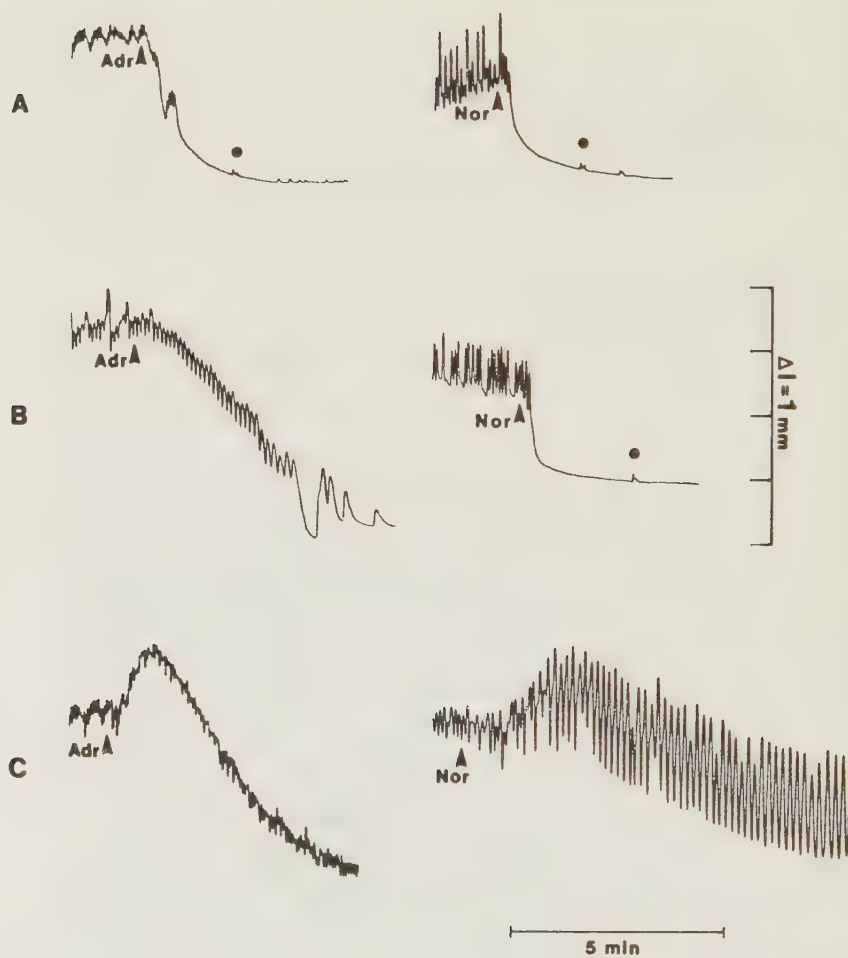


Abb. 6

Zusätzlich kam es in wenigen Fällen zu einer deutlichen Tonuszunahme mit Erhöhung der Kontraktionsamplituden ohne nachfolgende Relaxation. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Adrenalinwirkung, auch wenn ein anfänglicher Tonusanstieg zu verzeichnen war, in einer Hemmung der phasischen Kontraktionen endete. Soweit entsprachen die an der Längsmuskulatur gefundenen Ergebnisse denen an der Ringmuskulatur.

Noradrenalin verursachte an der Längsmuskulatur ausnahmslos eine vollständige Hemmung der Spontanaktivität mit gleichzeitiger deutlicher Tonussenkung (Abb. 6, Reihe A). Diese Wirkung war sowohl an der Längs- wie an der Ringmuskulatur mit 10^{-6} mol/l am deutlichsten ausgeprägt. Die Antwort auf Adrenalin und Noradrenalin begann 5 - 10 Sekunden nach Zugabe zur Nährlösung.

Dopamin hatte an frischer wie an gelagerter Längsmuskulatur stets die gleiche Wirkung. Es erhöhte in einem Konzentrationsbereich von 10^{-6} mol/l bis $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l sowohl den Tonus als auch die Kontraktionsamplitude des Präparates (Abb. 7 A). Die Frequenz der phasischen Kontraktionen blieb unbeeinflusst. Die Latenzzeit nach Zugabe betrug etwa eine halbe Minute. Durch Auswaschen des Dopamins aus der Nährlösung fielen Tonus und Amplitude wieder auf das Ausgangsniveau zurück.

2.2.1 Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Längsmuskulatur nach Blockade der α -adrenergen Wirkung

Nach Einwirkung des α -Blockers Phenoxybenzamin (10^{-6} mol/l) führten Adrenalin und Noradrenalin zu der auch an der Ringmuskulatur unter α -Blockade beobachteten Relaxierung. Es kam auch hier zu einer nach ca. 10 Sekunden einsetzenden, anhaltenden Tonussenkung mit starker Verminderung der Kontraktionsamplituden oder zum

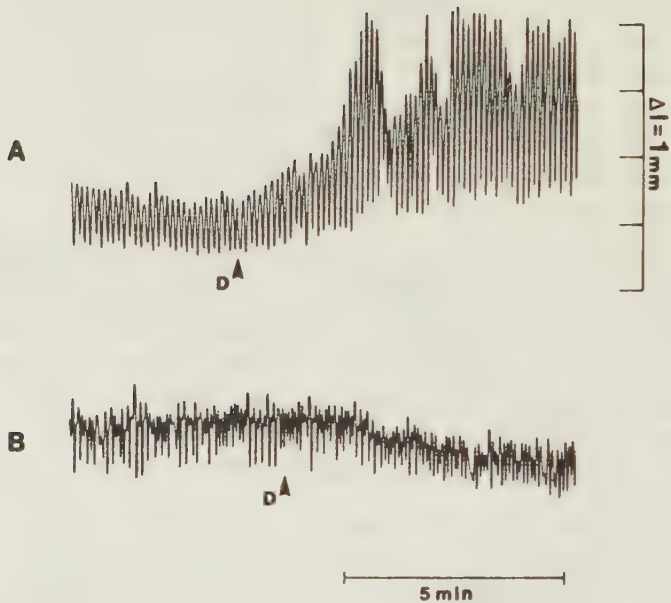


Abb. 7 Originalregistrierungen der Wirkung von Dopamin nach 30-minütiger Einwirkung von Phenoxybenzamin auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten frischen Längsmuskulatur des Pferdecaecums.
D - Dopamin $2 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$

A - Dopamin bewirkt an der Längsmuskulatur Zunahme des Tonus und der Kontraktionsamplituden.

B - Diese Wirkung ist durch α -Blockade mit Phenoxybenzamin 10^{-6} mol/l aufhebbar.

$$1 \text{ mm} \hat{=} 5,22 \cdot 10^{-2} \text{ N}$$

gänzlichen Erliegen der Spontanaktivität (Abb. 6, Reihe B).

Die Tonus- und Amplitudenerhöhung durch Dopamin wurde durch Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin (10^{-6} mol/l) vollständig gehemmt. Dopamin erschien unter α -Blockade somit vollständig wirkungslos (Abb. 7 B).

2.2.2 Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Längsmuskulatur nach Blockade der β -adrenergen Wirkung

Unter dem Einfluß der β -Blocker Propranolol (10^{-6} mol/l) oder Carazolol (10^{-6} mol/l) verursachten Adrenalin und Noradrenalin an frischen und gealterten Präparaten regelmäßig biphasische Reaktionen (Abb. 6, Reihe C). Nach initialem Tonusanstieg kam es anschließend zu einer deutlichen Tonussenkung. Dabei wurden die Kontraktionsamplituden eher vergrößert. Die Frequenz erschien nicht verändert. Die β -Blocker verhinderten somit die sonst durch die Katecholamine verursachte vollständige Hemmung der mechanischen Spontanaktivität und deckten damit eine exzitatorische Komponente in der Katecholaminwirkung auf. Die initiale Tonuserhöhung war eine halbe Minute nach Substanzzugabe zu sehen. Adrenalin war ab $1,4 \cdot 10^{-8}$ mol/l, Noradrenalin ab $3 \cdot 10^{-7}$ mol/l in diesem Sinne wirksam.

2.2.3 Untersuchung der Katecholaminwirkung an der Längsmuskulatur nach kombinierter Blockade der α - und β -adrenergen Wirkung

Die relaxierende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin war an der Längsmuskulatur durch Phenoxybenzamin zusammen mit Propranolol, beide bis zu einer Konzentration von 10^{-6} mol/l, nicht hemmbar. Die in Abb. 6 geschilderten Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin wurden

durch gleichzeitige Gabe von Phenoxybenzamin und Propranolol (beide 10^{-4} mol/l) aufgehoben. Der Effekt gleicht den in Abb. 7 B gezeigten Verhältnissen.

3. Wirkung von Parasympathomimetika am Pferdecaecum

3.1 Untersuchung der ungehemmten Wirkung von Acetylcholin, Carbachol und Arecolin an der glatten Muskulatur des Pferdecaecums

Acetylcholin und die direkten Parasympathomimetika Carbachol und Arecolin erzeugten an der Blinddarmmuskulatur des Pferdes die bekannte Reaktion einer kräftigen Tonusvermehrung. Bei einmaliger Verabreichung der Wirkstoffe konnte meist auch eine Vergrößerung der Kontraktionsamplituden beobachtet werden, während die Frequenz der Spontankontraktionen unbeeinflusst blieb. Bei kumulativer Zugabe der Wirkstoffe (Abb. 8) wurden nach Acetylcholin bzw. Carbachol die Amplituden meist stark verkleinert, und die Spontankontraktionen kamen häufig vollständig zum Erliegen. Die Wirkung bestand dann nur in einer dosisabhängigen Tonuserhöhung.

Arecolin konnte dagegen nach Zugabe einzelner Konzentrationen wie bei kumulativer Zugabe sowohl den Tonus wie auch die Amplituden der Spontankontraktionen steigern. Unter seinem Einfluß wurde also bei kumulativer und auch bei Einzelzugabe neben dem Tonus auch die Spontanmotilität erhöht.

Im Gegensatz zu den Katecholaminen, die im wesentlichen eine hemmende Wirkung hatten, läßt sich mit cholinergen Wirksubstanzen, die stets eine erregende Wirkung zeigten, graphisch eine Dosisabhängigkeit darstellen und statistisch abgesichert auswerten.

3.1.1 Vergleich der kontrahierenden Wirkung von Acetylcholin an der Ring- und Längsmuskulatur

Der wirksame Konzentrationsbereich von Acetylcholin kann der Tab. 4 entnommen werden. Die Abb. 9 zeigt die dazugehörigen Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen an der Ring- und Längsmuskulatur.



Abb. 8 Wirkung von Acetylcholin - Typische Originalregistrierung einer kumulativen Konzentrations-Wirkungs-Beziehung am Beispiel der Längsmuskulatur des Pferdecaecums.

Entsprechend der schrittweise zugegebenen, jeweils doppelten Konzentration von Acetylcholin (▲) nimmt der Tonus des Präparates bis zum Maximal-effekt zu.

$$1 \text{ mm} \hat{=} 5,22 \cdot 10^{-2} \text{ N}$$

Tab. 4 Mittelwerte der relativen Kontraktionshöhen von Ring- und Längsmuskulatur in % mit zugehöriger Standardabweichung nach Zugabe von Acetylcholin.

Acetylcholin- konzentration [x 10 ⁻⁸ mol/l]	Relative Kontraktionshöhe	
	Ringmuskulatur n = 28	Längsmuskulatur n = 15
8		6,0 ± 4,7
16	3,6 ± 2,3	11,4 ± 8,2
32	4,2 ± 3,3	20,1 ± 10,3
64	7,1 ± 4,8	30,0 ± 11,0
128	10,3 ± 6,4	39,9 ± 11,8
256	15,3 ± 7,8	47,7 ± 11,8
512	22,8 ± 9,6*	55,1 ± 11,3
1024	31,0 ± 12,0*	61,9 ± 10,5
2048	41,4 ± 12,4*	68,2 ± 9,4
4096	51,4 ± 12,5*	73,6 ± 8,4
8192	60,4 ± 12,7	78,5 ± 7,3
16384	68,0 ± 12,0	82,8 ± 6,6
32768	75,6 ± 10,3	86,8 ± 5,9
65536	82,7 ± 8,6	90,7 ± 5,0
131072	89,6 ± 7,5	94,4 ± 3,8
262144	94,8 ± 5,3	96,8 ± 2,0
524288	97,3 ± 3,4	99,3 ± 1,3
1048576	100,0	100,0

n = Anzahl der Versuche

* = Einzelwerte nicht normalverteilt

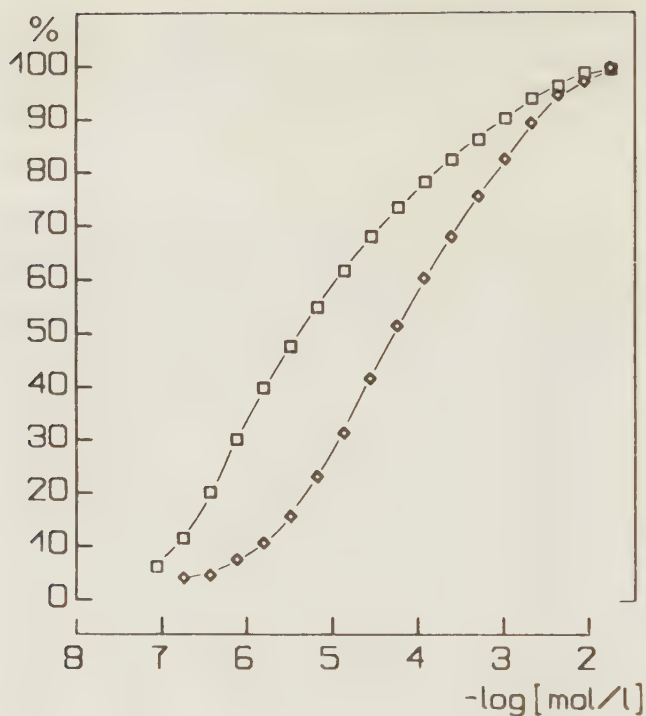


Abb. 9 Graphische Darstellung der Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin an der isolierten Ring- und Längsmuskulatur des Pferdecaecums gemäß Tab. 4.

Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-konzentration

Ordinate: Kontraktion relativ zum Maximalwert

◆ Ringmuskulatur

□ Längsmuskulatur

Wie in der Methodik bereits ausführlich dargelegt, wurden für die beiden Kurven in Abb. 9 zur Prüfung ihres parallelen Verlaufs Regressionsgeraden berechnet. Für die Wirkung von Acetylcholin an der Ringmuskulatur lautet die Gleichung der Regressionsgeraden: $y = 23,34 x + 152,74$ (Korrelationskoeffizient $r = 0,9908$). Für die Längsmuskulatur lautet die Gleichung der Regressionsgeraden: $y = 19,02 x + 149,81$ ($r = 0,9783$). Beide Geraden unterscheiden sich bezüglich der Parallelität nicht signifikant ($P > 0,4$); d.h. sie können somit als parallel angesehen werden.

Wie in der Methodik bereits ausgeführt, lassen sich mit Hilfe des Eadie-Hofstee-plot's Regressionsgeraden darstellen, deren Steigung dem negativen Wert der ED_{50} entspricht. Die Gleichungen für diese Regressionsgeraden lauten für die Wirkung von Acetylcholin an der Ringmuskulatur: $y = 69,91 - 4,55 \cdot 10^{-6} x$ ($r = 0,7929$) und an der Längsmuskulatur: $y = 83,45 - 1,09 \cdot 10^{-6} x$ ($r = 0,9372$). Beide Geraden unterscheiden sich hochsignifikant ($P < 0,001$). Die ED_{50} für Acetylcholin beträgt demnach an der Ringmuskulatur $4,55 \cdot 10^{-6}$ mol/l und an der Längsmuskulatur $1,09 \cdot 10^{-6}$ mol/l. Acetylcholin ist an der Längsmuskulatur im gesamten Wirkungsbereich somit um den Faktor 4,18 wirksamer als an der Ringmuskulatur.

3.1.2 Vergleich der kontrahierenden Wirkung von Carbachol an der Ring- und Längsmuskulatur

Der wirksame Konzentrationsbereich von Carbachol kann der Tab. 5 entnommen werden. Die Abb. 10 zeigt die dazugehörigen Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen an der Ring- und Längsmuskulatur.

Die Regressionsgerade zur Prüfung auf Parallelität hat für die Carbacholwirkung an der Ringmuskulatur die Gleichung: $y = 35,76 x + 263,25$ ($r = 0,9925$). Für die Carbacholwirkung an der Längsmuskulatur lautet die Gleichung:

Tab. 5 Mittelwerte der relativen Kontraktionshöhen von Ring- und Längsmuskulatur in % mit zugehöriger Standardabweichung nach Zugabe von Carbachol.

Carbachol- konzentration [x 10 ⁻⁸ mol/l]	Relative Kontraktionshöhe	
	Ringmuskulatur n = 8	Längsmuskulatur n = 8
2		3,9 ± 2,4*
4		9,8 ± 3,7
8	4,3 ± 1,8	26,7 ± 4,9
16	16,6 ± 6,1*	34,6 ± 21,5
32	31,8 ± 8,8	54,4 ± 20,2*
64	47,2 ± 11,0	69,0 ± 17,6
128	55,9 ± 13,5	82,6 ± 10,6
256	65,5 ± 12,9	87,6 ± 7,4
512	77,4 ± 9,8*	92,1 ± 4,3
1024	86,7 ± 7,5	96,4 ± 3,4*
2048	93,8 ± 3,9	98,8 ± 2,2
4096	100,0	100,0

n = Anzahl der Versuche

* = Einzelwerte nicht normalverteilt

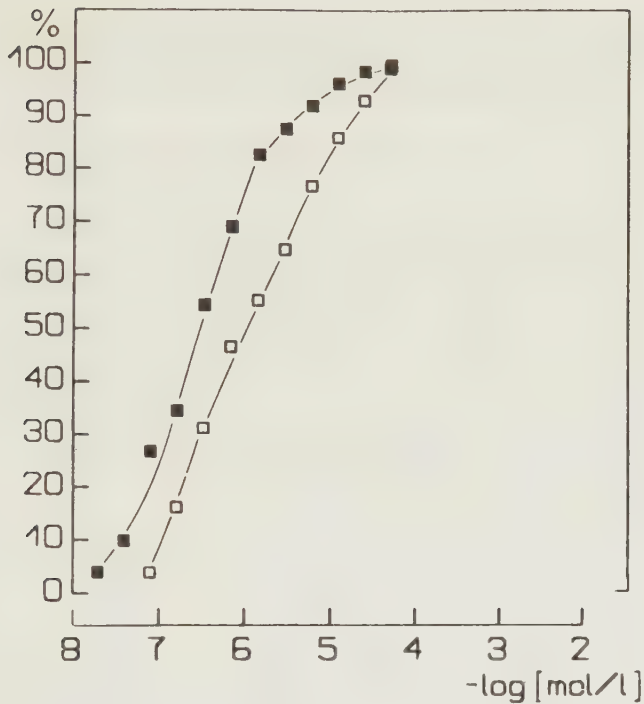


Abb. 10 Graphische Darstellung der Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Carbachol an der isolierten Ring- und Längsmuskulatur des Pferdecacums gemäß Tab. 5.

Abszisse: neg. Log. der molaren Carbacholkonzentration

Ordinate: Kontraktion relativ zum Maximalwert

□ Ringmuskulatur

■ Längsmuskulatur

$y = 31,89x + 255,75$ ($r = 0,9651$). Der Unterschied zwischen beiden Geraden bezüglich Parallelität ist nicht signifikant ($P > 0,7$).

Nach dem Eadie-Hofstee-plot wird die Carbacholwirkung an der Ringmuskulatur durch die Gerade $y = 89,01 - 7,22 \cdot 10^{-7}x$ ($r = 0,8472$), an der Längsmuskulatur durch die Gerade $y = 96,98 - 2,91 \cdot 10^{-7}x$ ($r = 0,9120$) beschrieben. Beide Geraden unterscheiden sich signifikant ($P < 0,02$). Die ED_{50} beträgt demnach für Carbachol an der Ringmuskulatur $7,22 \cdot 10^{-7}$ mol/l, an der Längsmuskulatur $2,91 \cdot 10^{-7}$ mol/l. Daraus ergibt sich für Carbachol an der Längsmuskulatur über den gesamten Wirkungsbereich eine um den Faktor 2,48 stärkere Wirksamkeit verglichen mit der Ringmuskulatur.

3.1.3 Vergleich der kontrahierenden Wirkung von Arecolin an der Ring- und Längsmuskulatur

Der wirksame Konzentrationsbereich von Arecolin kann der Tab. 6 entnommen werden. Die Abb. 11 zeigt die dazugehörigen Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen an der Ring- und Längsmuskulatur.

Die Gleichung der Regressionsgerade zur Prüfung auf Parallelität lautet für die Arecolinwirkung an der Ringmuskulatur: $y = 31,65x + 237,57$ ($r = 0,9449$), und an der Längsmuskulatur: $y = 30,76x + 246,18$ ($r = 0,9321$). Beide Geraden unterscheiden sich hinsichtlich Parallelität nicht signifikant ($P > 0,95$).

Aus dem Eadie-Hofstee-plot ergibt sich für die Arecolinwirkung an der Ringmuskulatur eine Gerade mit der Gleichung: $y = 102,09 - 1,31 \cdot 10^{-6}x$ ($r = 0,8807$). Für die Längsmuskulatur lautet die Geradengleichung: $y = 98,54 - 4,31 \cdot 10^{-7}x$ ($r = 0,7976$). Beide Geraden unterscheiden sich hochsignifikant ($P < 0,005$). Die ED_{50} für Arecolin beträgt dementsprechend an der Ringmuskulatur $1,31 \cdot 10^{-6}$ mol/l und an der Längsmuskulatur $4,31 \cdot 10^{-7}$

Tab. 6 Mittelwerte der relativen Kontraktionshöhen von Ring- und Längsmuskulatur in % mit zugehöriger Standardabweichung nach Zugabe von Arecolin.

Arecolin- konzentration [x 10 ⁻⁸ mol/l]	Relative Kontraktionshöhe	
	Ringmuskulatur n = 8	Längsmuskulatur n = 6
2		2,0 ± 0,4
4	2,2 ± 0,9	5,1 ± 3,4*
8	4,7 ± 2,3	13,7 ± 7,8
16	8,6 ± 3,8	31,1 ± 13,1
32	20,1 ± 9,8	53,3 ± 15,8
64	40,0 ± 12,9	74,6 ± 9,1
128	68,5 ± 6,8	86,8 ± 3,5
256	83,1 ± 8,8	91,3 ± 2,8
512	86,1 ± 10,2*	93,6 ± 2,8
1024	88,4 ± 4,6*	95,8 ± 2,1
2048	92,3 ± 3,9*	97,6 ± 1,5
4096	95,7 ± 2,8*	99,0 ± 0,8
8192	98,2 ± 1,9	100,0
16384	100,0	

n = Anzahl der Versuche

* = Einzelwerte nicht normalverteilt

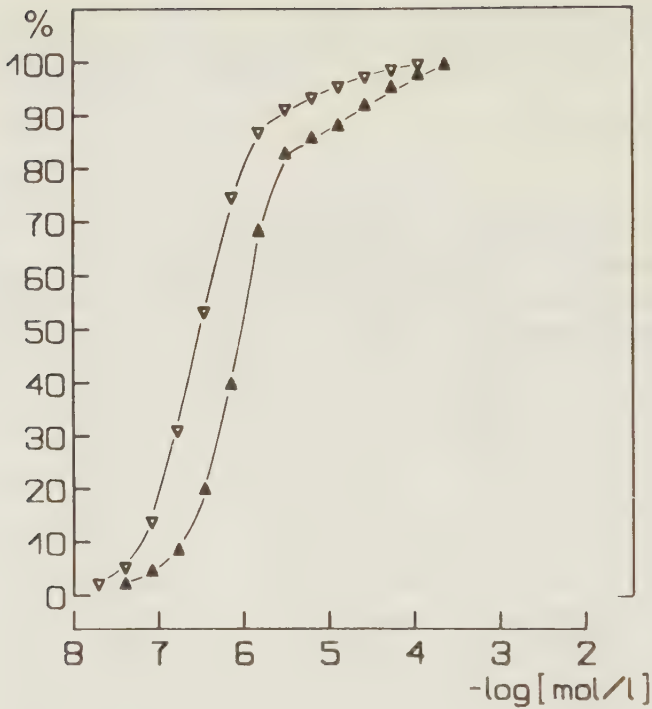


Abb. 11 Graphische Darstellung der Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Arecolin an der isolierten Ring- und Längsmuskulatur des Pferdecæcums gemäß Tab. 6.

Abszisse: neg. Log. der molaren Arecolinkonzentration

Ordinate: Kontraktion relativ zum Maximalwert

▲ Ringmuskulatur

▼ Längsmuskulatur

mol/l. Die relative Wirksamkeit von Arecolin an der Längsmuskulatur gegenüber der Ringmuskulatur beträgt dementsprechend im gesamten Wirkungsbereich 3,03.

3.1.4 Vergleich der kontrahierenden Wirkung von Acetylcholin, Carbachol und Arecolin an der Ringmuskulatur

Die wirksamen Konzentrationsbereiche der drei Wirkstoffe können der Tab. 7 entnommen werden. Die Abb. 12 zeigt die dazugehörigen Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen an der Ringmuskulatur.

Die Gleichungen der Regressionsgeraden zur Prüfung auf Parallelität sind bereits in den Abschnitten 3.1.1, 3.1.2 und 3.1.3 angegeben. Die Gerade für die Acetylcholinwirkung unterscheidet sich hinsichtlich Parallelität nicht signifikant ($P > 0,1$) von den Geraden für die Carbachol- und Arecolinwirkung. Auch die Regressionsgeraden der Carbachol- und Arecolinwirkung unterscheiden sich nicht signifikant ($P > 0,5$). Somit verlaufen alle drei Geraden zueinander parallel.

Der t-Test für die Regressionsgeraden aus dem Eadie-Hofstee-plot (Gleichungen siehe Abschnitte 3.1.1, 3.1.2 und 3.1.3) ergibt hochsignifikante Unterschiede für den Vergleich von Acetylcholin mit Carbachol ($P < 0,001$) sowie von Acetylcholin mit Arecolin ($P < 0,005$). Die Regressionsgerade für Carbachol unterscheidet sich signifikant ($P < 0,05$) von derjenigen für Arecolin. Damit unterscheiden sich alle drei Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen in ihrem Verlauf signifikant.

Aus den jeweiligen ED_{50} -Werten (siehe Abschnitte 3.1.1 bis 3.1.3) errechnet sich für Arecolin gegenüber Acetylcholin eine relative Wirksamkeit von 3,47, für Carbachol eine solche von 6,30. Carbachol hat gegenüber Arecolin eine relative Wirksamkeit von 1,81. Dabei beziehen sich alle drei Vergleichswerte auf den gesamten Wirkungsbe-

Tab. 7 Mittelwerte der relativen Kontraktionshöhen der Ringmuskulatur in % mit zugehöriger Standardabweichung nach Zugabe von Acetylcholin, Carbachol und Arecolin.

Wirkstoff- konzentration [x 10 ⁻⁸ mol/l]	Relative Kontraktionshöhe		
	Acetylcholin n = 28	Carbachol n = 8	Arecolin n = 8
4			2,2 $\pm$ 0,9
8		4,3 $\pm$ 1,8	4,7 $\pm$ 2,3
16	3,6 $\pm$ 2,3	16,6 $\pm$ 6,1*	8,6 $\pm$ 3,8
32	4,2 $\pm$ 3,3	31,8 $\pm$ 8,8	20,1 $\pm$ 9,8
64	7,1 $\pm$ 4,8	47,2 $\pm$ 11,0	40,0 $\pm$ 12,9
128	10,2 $\pm$ 6,4	55,9 $\pm$ 13,5	68,5 $\pm$ 6,8
256	15,3 $\pm$ 7,8	65,5 $\pm$ 12,9	83,1 $\pm$ 8,8
512	22,8 $\pm$ 9,6*	77,4 $\pm$ 9,8*	86,1 $\pm$ 10,2*
1024	31,0 $\pm$ 12,0*	86,7 $\pm$ 7,5	88,4 $\pm$ 4,6*
2048	41,4 $\pm$ 12,4*	93,8 $\pm$ 3,9	92,3 $\pm$ 3,9*
4096	51,4 $\pm$ 12,5*	100,0	95,7 $\pm$ 2,8*
8192	60,4 $\pm$ 12,7		98,2 $\pm$ 1,9
16384	68,0 $\pm$ 12,0		100,0
32768	75,6 $\pm$ 10,3		
65536	82,7 $\pm$ 8,6		
131072	89,6 $\pm$ 7,5		
262144	94,8 $\pm$ 5,3*		
524288	97,3 $\pm$ 3,4		
1048576	100,0		

n = Anzahl der Versuche

* = Einzelwerte nicht normalverteilt

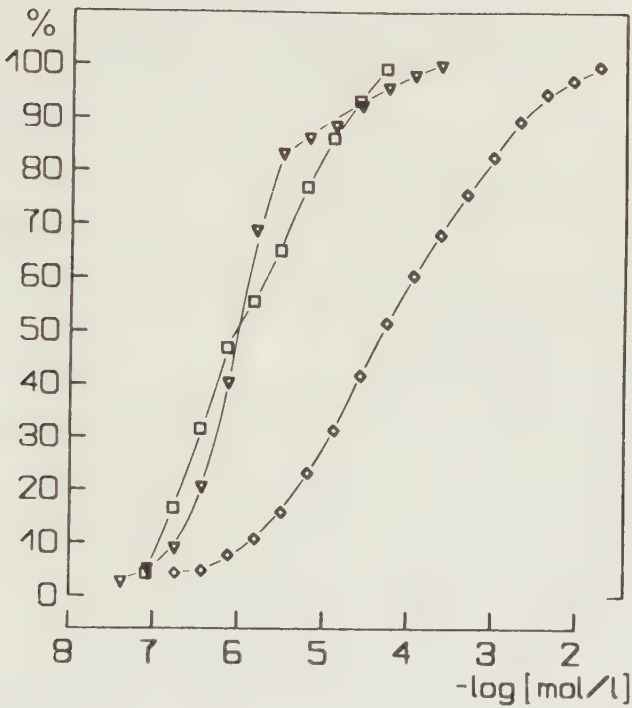


Abb. 12 Graphische Darstellung der Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin (◆), Carbachol (□) und Arecolin (▼) an der isolierten Ringmuskulatur des Pferdecaecums gemäß Tab. 7.

Abszisse: neg. Log. der molaren Wirkstoffkonzentration

Ordinate: Kontraktion relativ zum Maximalwert

reich der jeweiligen Agonisten.

3.1.5 Vergleich der kontrahierenden Wirkung von Acetylcholin, Carbachol und Arecolin an der Längsmuskulatur

Die wirksamen Konzentrationsbereiche der drei Wirkstoffe lassen sich der Tab. 8 entnehmen. Die Abb. 13 zeigt die dazugehörigen Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen an der Längsmuskulatur.

Die Gleichungen der Regressionsgeraden zur Prüfung auf Parallelität sind in den Abschnitten 3.1.1, 3.1.2 und 3.1.3 aufgeführt. Hinsichtlich der Parallelität unterscheidet sich die Gerade der Acetylcholinwirkung nicht signifikant von denjenigen der Carbachol- und Arecolinwirkung (für beide Vergleiche $P > 0,1$). Auch die Regressionsgeraden der Carbachol- und Arecolinwirkung unterscheiden sich nicht signifikant ($P > 0,9$). Damit verlaufen alle drei Geraden zueinander parallel.

Der t-Test für die Regressionsgeraden aus dem Eadie-Hofstee-plot (Gleichungen siehe Abschnitte 3.1.1, 3.1.2 und 3.1.3) ergibt hochsignifikante Unterschiede zwischen den Acetylcholin- und Carbachol-Wirkungs-Beziehungen ($P < 0,001$) ebenso wie zwischen den Acetylcholin- und Arecolin-Wirkungs-Beziehungen ($P < 0,001$). Die Regressionsgeraden für Carbachol und Arecolin unterscheiden sich nicht signifikant ($P > 0,1$) voneinander.

Aus den jeweiligen ED_{50} -Werten (siehe Abschnitte 3.1.1 bis 3.1.3) errechnet sich für Arecolin gegenüber Acetylcholin eine relative Wirksamkeit von 2,52, für Carbachol eine solche von 3,74. Da sich die Regressionsgeraden von Arecolin und Carbachol nicht signifikant unterscheiden, wird angenommen, daß beide Substanzen, auch wenn sich rechnerisch ein Unterschied in der relativen Wirksamkeit darstellen ließe, gleichermaßen wirksam sind.

Tab. 8 Mittelwerte der relativen Kontraktionshöhen der Längsmuskulatur in % mit zugehöriger Standardabweichung nach Zugabe von Acetylcholin, Carbachol und Arecolin.

Wirkstoff- konzentration [$\times 10^{-8}$ mol/l]	Relative Kontraktionshöhe		
	Acetylcholin n = 15	Carbachol n = 8	Arecolin n = 6
2		3,9 $\pm$ 2,4*	1,2 $\pm$ 0,4
4		9,8 $\pm$ 3,7	5,1 $\pm$ 3,4*
8	6,0 $\pm$ 4,7	26,7 $\pm$ 4,9	13,7 $\pm$ 7,8
16	11,4 $\pm$ 8,2	34,6 $\pm$ 21,5	31,1 $\pm$ 13,1
32	20,1 $\pm$ 10,3	54,4 $\pm$ 20,2*	53,3 $\pm$ 15,8
64	30,0 $\pm$ 11,0	69,0 $\pm$ 17,6	74,6 $\pm$ 9,1
128	39,9 $\pm$ 11,8	82,6 $\pm$ 10,6	86,8 $\pm$ 3,5
256	47,7 $\pm$ 11,8	87,6 $\pm$ 7,4	91,3 $\pm$ 2,8
512	55,1 $\pm$ 11,3	92,1 $\pm$ 4,3	93,6 $\pm$ 2,8
1024	61,9 $\pm$ 10,5	96,4 $\pm$ 3,4*	95,8 $\pm$ 2,1
2048	68,2 $\pm$ 9,4	98,8 $\pm$ 2,2	97,6 $\pm$ 1,5
4096	73,6 $\pm$ 8,4	100,0	99,0 $\pm$ 0,8
8192	78,5 $\pm$ 7,3		100,0
16384	82,8 $\pm$ 6,6		
32768	86,7 $\pm$ 5,9		
65536	90,7 $\pm$ 5,0		
131072	94,4 $\pm$ 3,8		
262144	96,8 $\pm$ 2,0		
524288	99,3 $\pm$ 1,3		
1048576	100,0		

n = Anzahl der Versuche

* = Einzelwerte nicht normalverteilt

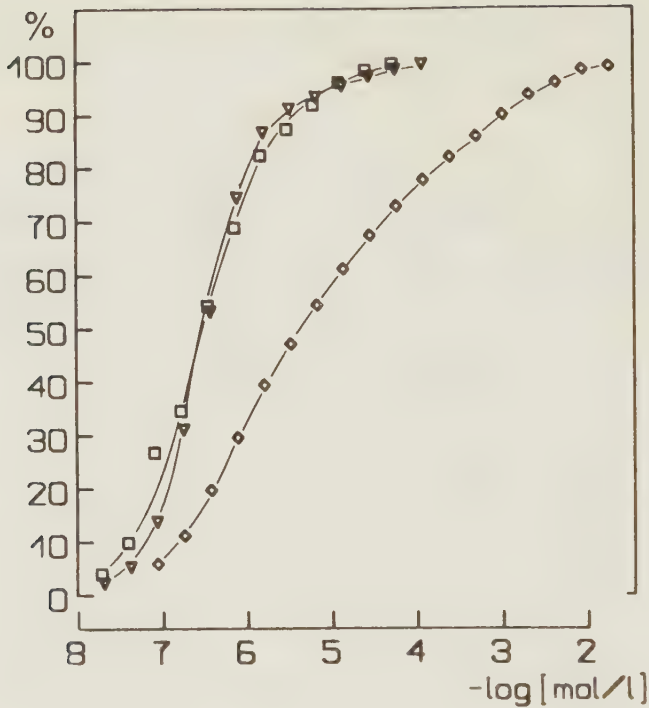


Abb. 13 Graphische Darstellung der Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin ($\diamond$), Carbachol ($\square$) und Arecolin (∇) an der isolierten Längsmuskulatur des Pferdecaecums gemäß Tab. 8.

Abszisse: neg. Log. der molaren Wirkstoffkonzentration

Ordinate: Kontraktion relativ zum Maximalwert

3.2 Untersuchung der durch Atropin und Scopolamin gehemmten Wirkung von Acetylcholin an der glatten Muskulatur des Pferdecaecums

Atropin und Scopolamin hatten in der untersuchten Konzentration von 10^{-7} mol/l keinen Einfluß auf den Tonus und die Spontankontraktionen der Muskelpräparate. Die durch Acetylcholin hervorgerufenen Kontraktionen wurden durch Atropin oder Scopolamin jedoch abgeschwächt, und zur Erzielung gleicher Kontraktionshöhen waren damit höhere Konzentrationen von Acetylcholin notwendig. Diese hemmende Wirkung äußerte sich somit in der graphischen Darstellung als Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve.

3.2.1 Vergleich der hemmenden Wirkung von Scopolamin und Atropin an der Ringmuskulatur

Der wirksame Konzentrationsbereich von Acetylcholin vor und nach Hemmung mit Scopolamin bzw. Atropin läßt sich aus Tab. 9 entnehmen. Die Abb. 14 zeigt die dazugehörigen Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen an der Ringmuskulatur.

Die Gleichung der Regressionsgeraden für die Acetylcholinwirkung nach Hemmung mit Scopolamin lautet: $y = 25,37x + 97,78$ ($r = 0,9761$), für die Acetylcholinwirkung nach Hemmung mit Atropin: $y = 44,3x + 169,06$ ($r = 0,9757$). Die Regressionsgeradengleichung der ungehemmten Acetylcholinwirkung und derjenigen nach Hemmung mit Scopolamin unterscheiden sich hinsichtlich der Parallelität nicht signifikant ($P > 0,7$). Die Regressionsgeraden der durch Atropin gehemmten sowie der ungehemmten Acetylcholinwirkung unterscheiden sich bezüglich Parallelität jedoch signifikant ($P < 0,02$), d.h. die beiden Geraden verlaufen nicht parallel.

Aus dem Eadie-Hofstee-plot ergibt sich für die durch Atropin gehemmte Konzentrations-Wirkungs-Beziehung von

Tab. 9 Mittelwerte der relativen Kontraktionshöhen der Ringmuskulatur in % mit zugehöriger Standardabweichung nach Zugabe von Acetylcholin unter Scopolamin- und Atropineinwirkung.

Acetylcholin- konzentration [x 10 ⁻⁸ mol/l]	Relative Kontraktionshöhe		
	ohne Hemmstoff	Scopolamin 10 ⁻⁷ mol/l	Atropin 10 ⁻⁷ mol/l
	n = 28	n = 8	n = 6
16	3,6 ± 2,3		
32	4,2 ± 3,3		
64	7,1 ± 4,8		
128	10,3 ± 6,4		
256	15,3 ± 7,8		
512	22,8 ± 9,6*		
1024	31,0 ± 12,0*		
2048	41,4 ± 12,4*		
4096	51,4 ± 12,5*		
8192	60,4 ± 12,7	2,2 ± 1,2*	4,0 ± 2,0
16384	68,0 ± 12,0	5,2 ± 2,4	5,4 ± 3,0
32768	75,6 ± 10,3	7,3 ± 3,4	9,5 ± 3,4
65536	82,7 ± 8,6	11,2 ± 6,0	17,2 ± 2,6*
131072	89,6 ± 7,5	16,8 ± 8,7	30,4 ± 3,0*
262144	94,8 ± 5,3*	25,3 ± 11,9	46,3 ± 4,3*
524288	97,3 ± 3,4	38,8 ± 15,8*	65,0 ± 4,7*
1048576	100,0	52,1 ± 19,9	87,4 ± 7,3
2097152		62,4 ± 21,3	103,8 ± 7,1
4194304		66,1 ± 13,4	111,1 ± 3,2
8388608		67,7 ± 2,0	

n = Anzahl der Versuche

* = Einzelwerte nicht normalverteilt

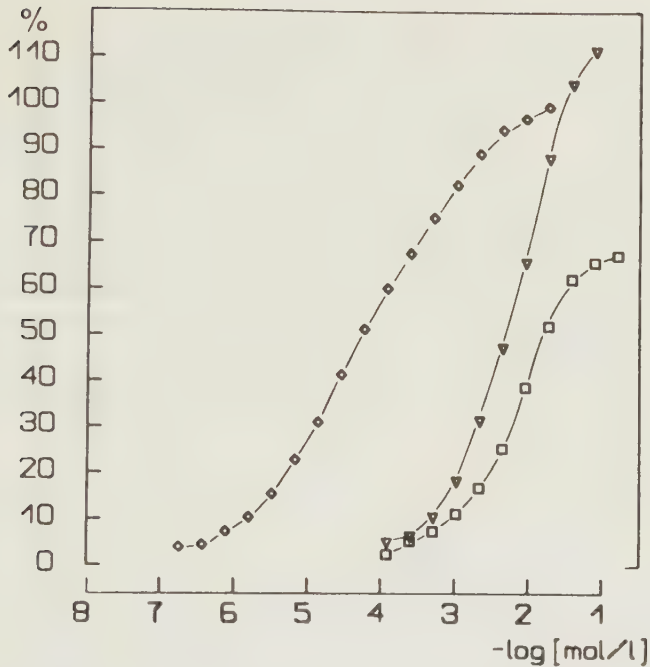


Abb. 14 Hemmende Wirkung von Atropin und Scopolamin:
Graphische Darstellung der Beziehung zwischen
Konzentration und Wirkung von Acetylcholin an
der isolierten Ringmuskulatur des Pferdecae-
cum in Abhängigkeit vom Hemmstoff gemäß
Tab. 9.

Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-
konzentration

Ordinate: Kontraktion relativ zum Maximalwert

$\diamond$ ungehemmte Acetylcholinkonzentration

∇ Wirkung von Acetylcholin nach 10^{-7} mol/l
Atropin

$\square$ Wirkung von Acetylcholin nach 10^{-7} mol/l
Scopolamin

Acetylcholin eine Gerade mit der Gleichung:

$y = 103,02 - 2,66 \cdot 10^{-3} x$ ($r = 0,9239$). Die Gerade der ungehemmten Acetylcholinwirkung (Gleichung siehe Abschnitt 3.1.1) unterscheidet sich von der durch Atropin gehemmten Wirkungsbeziehung hochsignifikant ($P < 0,001$). Die ED_{50} für Acetylcholin beträgt demnach ohne Hemmung $4,55 \cdot 10^{-6}$ mol/l und nach Hemmung mit Atropin (10^{-7} mol/l) $2,66 \cdot 10^{-3}$ mol/l. Daraus ergibt sich, daß Atropin die relative Wirksamkeit von Acetylcholin um den Faktor 584,98 erniedrigt. Dies gilt jedoch nur für den Vergleich der beiden ED_{50} -Werte, da die beiden Regressionsgeraden, wie bereits dargelegt, wider Erwarten nicht parallel verlaufen.

Die durch Scopolamin (10^{-7} mol/l) gehemmte Acetylcholin-Wirkungs-Beziehung verläuft zwar parallel zur ungehemmten, die maximale Wirkung ist jedoch deutlich geringer. Daraus muß man schließen, daß Scopolamin nicht-kompetitiv wirkt. Ein Vergleich der durch Scopolamin gehemmten mit der ungehemmten Wirkung von Acetylcholin anhand der Regressionsgeraden aus dem Eadie-Hofstee-plot läßt sich deshalb nicht durchführen. Für Scopolamin darf aber, wie aus Abb. 14 ersichtlich, eine etwas stärkere Verminderung der relativen Wirksamkeit von Acetylcholin als durch Atropin angenommen werden. Da Scopolamin, wie bereits erwähnt, nicht-kompetitiv wirkt, läßt sich jedoch ein solcher Faktor analog zu Atropin nicht errechnen.

3.2.2 Vergleich der hemmenden Wirkung von Scopolamin und Atropin an der Längsmuskulatur

Der wirksame Konzentrationsbereich von Acetylcholin vor und nach Hemmung mit Scopolamin bzw. Atropin kann der Tab. 10 entnommen werden. Die Abb. 15 zeigt die dazugehörigen Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen an der Längsmuskulatur.

Die zur Prüfung der Parallelität berechnete Regressionsgerade für die Acetylcholinwirkung nach Hemmung mit

Tab. 10 Mittelwerte der relativen Kontraktionshöhen der Längsmuskulatur in % mit zugehöriger Standardabweichung nach Zugabe von Acetylcholin unter Scopolamin- und Atropineinwirkung.

Acetylcholin- konzentration [x 10 ⁻⁸ mol/l]	Relative Kontraktionshöhe		
	ohne Hemmstoff	Scopolamin 10 ⁻⁷ mol/l	Atropin 10 ⁻⁷ mol/l
	n = 16	n = 6	n = 6
8	6,0 ± 4,7		
16	11,4 ± 8,2		
32	20,1 ± 10,3		
64	30,0 ± 11,0		
128	39,9 ± 11,8		
256	47,7 ± 11,8	1,2 ± 0,4*	
512	55,1 ± 11,3	2,8 ± 1,1	
1024	61,9 ± 10,5	5,8 ± 1,5	4,3 ± 0,7
2048	68,2 ± 9,4	10,6 ± 2,5*	6,5 ± 4,6*
4096	73,6 ± 8,4	17,9 ± 4,8	12,6 ± 7,4*
8192	78,5 ± 7,3	26,1 ± 5,9	20,3 ± 9,4*
16384	82,8 ± 6,6	36,4 ± 8,2	28,3 ± 10,2
32768	86,7 ± 5,9	46,0 ± 9,6	37,1 ± 10,2
65536	90,7 ± 5,0	55,6 ± 9,8	46,8 ± 10,2
131072	94,4 ± 3,8	67,4 ± 10,8	57,0 ± 11,0
262144	96,8 ± 2,0	79,0 ± 11,3	68,4 ± 10,2*
524288	99,3 ± 1,3	89,5 ± 12,6*	82,0 ± 9,4
1048576	100,0	98,2 ± 14,1*	90,4 ± 6,4*
2097152		102,4 ± 14,0*	96,8 ± 6,3
4194304		104,0 ± 13,6*	100,1 ± 6,8
8388608			101,2 ± 5,7*

n = Anzahl der Versuche

* = Einzelwerte nicht normalverteilt

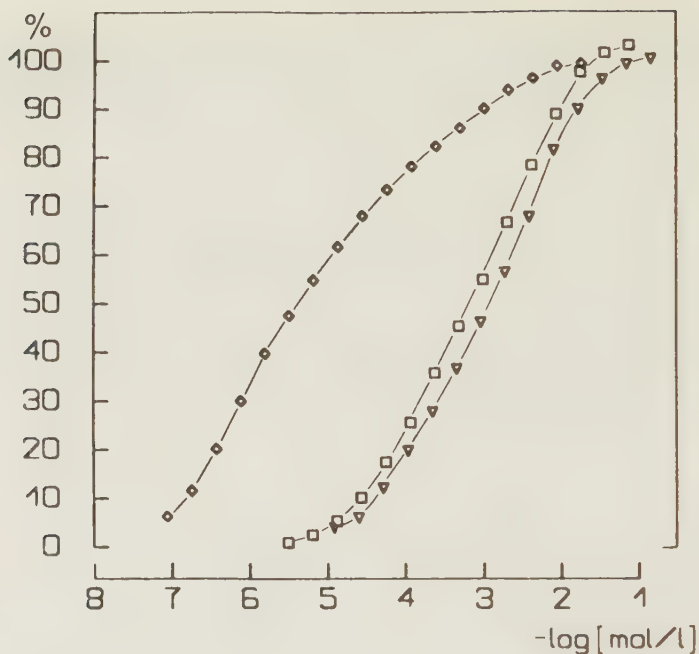


Abb. 15 Hemmende Wirkung von Atropin und Scopolamin:
Graphische Darstellung der Beziehung zwischen
Konzentration und Wirkung von Acetylcholin an
der isolierten Längsmuskulatur des Pferdecaec-
cum in Abhängigkeit vom Hemmstoff gemäß
Tab. 10.

Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-
konzentration

Ordinate: Kontraktion relativ zum Maximalwert

- ♦ ungehemmte Acetylcholinkonzentration
- ▼ Wirkung von Acetylcholin nach 10^{-7} mol/l
Atropin
- Wirkung von Acetylcholin nach 10^{-7} mol/l
Scopolamin

Scopolamin hat die Gleichung: $y = 28,24 x + 147,95$ ($r = 0,9901$), diejenige nach Hemmung mit Atropin hat die Gleichung: $y = 28,56 x + 140,34$ ($r = 0,9918$). Die Regressionsgeradengleichung der ungehemmten Acetylcholinwirkung ist unter Abschnitt 3.1.1 aufgeführt. Die Gerade der ungehemmten Acetylcholinwirkung unterscheidet sich von denjenigen nach Hemmung mit Scopolamin bzw. Atropin hinsichtlich Parallelität nicht signifikant (für beide Fälle $P > 0,1$), d.h. die Geraden verlaufen (im Gegensatz zur Ringmuskulatur in Abb. 14) wie erwartet parallel.

Aus dem Eadie-Hofstee-plot errechnet sich für die durch Scopolamin gehemmte Konzentrations-Wirkungs-Beziehung von Acetylcholin eine Gerade mit der Gleichung $y = 86,53 - 1,62 \cdot 10^{-4} x$ ($r = 0,9468$), für die durch Atropin gehemmte Beziehung die Gerade $y = 82,99 - 2,35 \cdot 10^{-4} x$ ($r = 0,9192$). Die Geradengleichung für die ungehemmte Acetylcholinwirkung kann aus Abschnitt 3.1.1 entnommen werden. Die Gerade der ungehemmten Acetylcholinwirkung unterscheidet sich von den durch Scopolamin bzw. Atropin gehemmten Wirkungsbeziehungen jeweils hochsignifikant ($P < 0,001$). Die Regressionsgeraden der durch Atropin bzw. Scopolamin gehemmten Acetylcholinwirkung unterscheiden sich ebenfalls signifikant ($P < 0,05$). Die ED_{50} für Acetylcholin beträgt demnach ohne Hemmung $1,09 \cdot 10^{-6}$ mol/l, nach Hemmung mit Scopolamin $1,62 \cdot 10^{-4}$ mol/l und nach Hemmung mit Atropin $2,35 \cdot 10^{-4}$ mol/l. Daraus ergibt sich, daß Scopolamin in der verwendeten Konzentration von 10^{-7} mol/l die relative Wirksamkeit von Acetylcholin über den gesamten Wirkungsverlauf um den Faktor 148,85 verkleinert. Atropin, ebenfalls in einer Konzentration von 10^{-7} mol/l, erniedrigt die relative Wirksamkeit von Acetylcholin im gesamten Wirkungsbereich um den Faktor 215,42. Da sich die beiden Geraden der gehemmten Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen signifikant unterscheiden ($P < 0,05$), läßt sich berechnen, daß Atropin die relative Wirksamkeit um den Faktor 1,44 stärker verkleinert als Scopolamin.

V. DISKUSSION

Die experimentellen Untersuchungen hatten das Ziel, das Vorhandensein und die Verteilung adrenerger Rezeptoren an der glatten Muskulatur des Pferdecæcums mit Hilfe von adrenergen Wirkstoffen aufzuklären. Daneben sollte die Wirksamkeit verschiedener Parasympathomimetika und -lytika geprüft werden.

Damit die Schleimhaut als mögliches Diffusionshindernis für die Wirkstoffe beseitigt war, wurden die Untersuchungen an mukosafreien Präparaten durchgeführt. Daneben gibt es auch Hinweise dafür, daß die gastrointestinale Schleimhaut im isolierten Zustand eine Substanz produziert, die die Wirkung von Arzneistoffen hemmen könnte (WALDER 1953).

Durch das Abtrennen der Mukosa sollte auch der Plexus submucosus mitentfernt werden, was durch nachträgliche lichtmikroskopische Untersuchungen der präparierten Darmmuskelstreifen bestätigt werden konnte. Der Auerbach'sche Plexus (Plexus myentericus), der zwischen Ring- und Längsmuskulatur gelegen ist, blieb jedoch im Gegensatz zum Plexus submucosus in den Präparaten ganz oder teilweise erhalten. Es kann jedoch als wahrscheinlich angenommen werden, daß die in der Muskulatur befindlichen Nerven Elemente infolge Kühlung, der die Muskulatur vor Versuchsbeginn stets ausgesetzt war, in ihrer Funktion beeinträchtigt bzw. sogar geschädigt wurden. Auch die Untersuchungen von VOGT (1943) weisen darauf hin, daß die Kühlung einer intestinalen Präparation über 50 Stunden jede ganglionäre Aktivität zerstört. Die glatte Muskulatur dagegen erwies sich bezüglich Kontraktionsfähigkeit gegenüber der Kühlung stets als sehr widerstandsfähig (MUNRO 1952, McDOUGAL u. WEST 1952, BUCKNELL u. WHITNEY 1964, BURNSTOCK et al. 1966, SHIBATA et al. 1970). Damit war eine wesentliche Voraussetzung für die Versuche erfüllt, da Pferdedärme im Gegensatz zu denen der

Laboratoriumstiere verständlicherweise nur eingeschränkt und nicht unmittelbar verfügbar sind.

Nach AHLQUIST u. LEVY (1959) werden im Darm zwei Typen von Katecholaminrezeptoren, nämlich α - und β -Rezeptoren, unterschieden. Es wird allgemein anerkannt, daß Noradrenalin und Adrenalin sowohl α - als auch β -Rezeptoren erregen. Durch die Verwendung selektiver adrenerger Blockersubstanzen kann die Wirkung dieser beiden Substanzen auf die jeweiligen Rezeptoren unterschieden werden. In der vorliegenden Arbeit wurden hierzu Phenoxybenzamin bzw. Propranolol verwendet, da sie sich als selektive Antagonisten an α - bzw. β -Rezeptoren erwiesen haben.

Am isolierten Pferdeblinddarm zeigten Noradrenalin und Adrenalin im wesentlichen einen hemmenden Einfluß auf den Tonus und die mechanische Spontanaktivität der glatten Ring- und Längsmuskulatur. Es war zu klären, ob diese hemmende Wirkung durch α - oder β -Rezeptoren vermittelt wird. In den vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die intestinale Hemmung durch Noradrenalin bzw. Adrenalin nur durch eine gleichzeitige Blockierung der α - und β -Rezeptoren aufzuheben war. Aus diesen Ergebnissen kann zunächst die Folgerung gezogen werden, daß der Pferdeblinddarm sowohl α - als auch β -Rezeptoren besitzt, und daß die gleichzeitige Aktivierung beider Rezeptortypen stets eine Hemmung der Spontanmotilität mit gleichzeitiger Tonussenkung bewirkt.

Um nun die Wirkung an den einzelnen Rezeptoren untersuchen zu können, wurde jeweils ein Rezeptortyp selektiv blockiert. Durch Blockade der α -Rezeptoren wurde zunächst die Aktivität der β -Rezeptoren offengelegt. Deren Aktivierung durch Noradrenalin bzw. Adrenalin führte regelmäßig zu einer anhaltenden Hemmung der Motilität. Diese Wirkung war sowohl an der Ring- wie an der Längsmuskulatur einheitlich. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß am Pferdeblinddarm inhibitorische β -Rezeptoren vor-

handen sind, deren Aktivierung eine Hemmung der Darmmotilität bewirkt. Dies stimmt mit den Verhältnissen bei anderen Tierarten überein (AHLQUIST u. LEVY 1959, WILSON 1964, BRODY u. DIAMOND 1967, LEVY u. AHLQUIST 1967, BOWMAN u. HALL 1970, KOSTERLITZ et al. 1970).

Umgekehrt konnte nach Blockade der β -Rezeptoren nun die Aktivierung der α -Rezeptoren durch Noradrenalin bzw. Adrenalin untersucht werden. Hierbei zeigte sich, daß bezüglich der α -Rezeptoren an der Ring- und Längsmuskulatur Unterschiede bestehen.

An der Ringmuskulatur wurde durch die Erregung der α -Rezeptoren ebenso wie durch die vorher dargelegte β -Rezeptor-Aktivierung eine Hemmung der Spontanmotilität ausgelöst. Im Gegensatz zu der durch β -Rezeptoren vermittelten Wirkung hielt diese Hemmung jedoch nur kurze Zeit an. Die Spontanmotilität kam dann schnell wieder in Gang. Über ähnliche Unterschiede zwischen der α - und β -vermittelten Hemmung der Darmmotilität wird auch bei Labortieren berichtet (van ROSSUM u. MUJIC 1965, BRODY u. DIAMOND 1967, JENKINSON u. MORTON 1967, BOWMAN u. HALL 1970, BÜLBRING u. KURIYAMA 1973). Dabei konnte ergänzend gezeigt werden, daß die Relaxierung nach α -Rezeptor-Erregung schneller einsetzt als nach β -Rezeptor-Aktivierung. Dies veranlaßte BRODY u. DIAMOND (1967) sowie JENKINSON u. MORTON (1967) anzunehmen, daß α -Rezeptoren in der Muskelzellmembran lägen, während sich die β -Rezeptoren innerhalb der Muskelzelle befänden. Nach neuen Erkenntnissen muß aber angenommen werden, daß auch die β -Rezeptoren in der Zellmembran gelegen sind (BÜLBRING et al. 1981).

Auch die vorliegenden Versuche können nur dahingehend gedeutet werden, daß die ungehemmten bzw. gehemmten Reaktionen nach Noradrenalin oder Adrenalin durch α - bzw. β -Rezeptoren zustande kommen. Da sich die Reaktionen der frischen Muskulatur auf Noradrenalin bzw. Adrenalin durch die Lagerung bei 2°C nicht erkennbar veränderten, darf

man weiter annehmen, daß auch hier sowohl α - wie β -Rezeptoren in der glatten Muskelzellmembran liegen. Vergleichbares haben auch SHIBATA et al. (1970) festgestellt, wonach auch auf der glatten Muskulatur der *Taenia coli* des Meerschweinchens sowohl α - wie β -Rezeptoren zu finden sind, und daß beide Rezeptortypen bis zu sieben Tagen widerstandsfähig gegen Kältelagerung (2°C) waren. Schon MUNRO (1952) wies darauf hin, daß die motorische Reaktion des Meerschweinchenileums auf Adrenalin unabhängig von neuronaler Aktivität ist. An gekühlten Präparaten konnte er durch Adrenalin ebensolange Reaktionen hervorrufen wie durch Acetylcholin.

An der L ä n g s m u s k u l a t u r des Pferdecæcums kam es durch Adrenalin neben der bekannten Hemmwirkung wiederholt auch zu biphasischen Reaktionen. Dabei folgte einer kurzzeitigen Erregung stets eine Hemmung. Biphasische Reaktionen nach Adrenalin wurden auch am Endabschnitt des Meerschweinchenileums beobachtet (REYNOLDS et al. 1967, BAUER 1981). Nach REYNOLDS et al. (1967) sind sie das Ergebnis der gegensätzlichen Wirkung exzitatorischer α - und inhibitorischer β -Rezeptoren. Da die Wechselwirkung der Katecholamine mit dem α -Rezeptor schneller abläuft als mit dem β -Rezeptor (van ROSSUM u. MUJIC 1965), erzeugen Noradrenalin und Adrenalin anfänglich stets eine Tonuszunahme über α -Exzitation. Dann erst folgt durch die β -Aktivierung die Tonussenkung mit Hemmung der Spontanmotilität. Die vorliegenden Ergebnisse verschiedener Versuche mit adrenergen Blockern sind geeignet, auch für die Längsmuskulatur des Pferdecæcums ein Vorkommen von exzitatorischen α -Rezeptoren in Erwägung zu ziehen. So wurden nach α -Blockade die Reaktionen auf Adrenalin immer monophasisch. Durch die Blockierung der α -Rezeptoren konnte Adrenalin nicht mehr exzitatorisch wirken. Es war lediglich die anhaltende β -Inhibition zu beobachten.

Nach β -Blockade wurde durch Noradrenalin bzw. Adrena-

lin gleichfalls eine biphasische Reaktion ausgelöst. Der Unterschied zur nicht durch einen Blocker gehemmten biphasischen Katecholaminwirkung bestand jedoch darin, daß die phasischen Spontankontraktionen erhalten blieben und in ihrer Amplitude sogar vergrößert wurden. Dies kann nur so erklärt werden, daß nach Ausschaltung der β -Rezeptoren die erregende α -Wirkung zur Ausprägung kam.

Zusammenfassend läßt sich somit sagen, daß es begründete Hinweise für das Vorkommen von inhibitorischen α - und β -Rezeptoren in der Ringmuskulatur sowie von exzitatorischen α - und inhibitorischen β -Rezeptoren in der Längsmuskulatur gibt (Abb. 16).

D o p a m i n hatte an der Ring- und Längsmuskulatur unterschiedliche Wirkungen. An der R i n g m u s k u l a t u r war die Wirkung zudem abhängig von der Ausgangsspontanaktivität des Präparates. Bei deutlicher phasischer Spontanaktivität zeigte Dopamin keine Wirkung. War die mechanische Spontanaktivität dagegen schwach, dann konnte mit Dopamin eine Steigerung der Kontraktilität erzielt werden. Hierzu waren allerdings verhältnismäßig hohe Konzentrationen notwendig. Auch die Zeit bis zum Wirkungseintritt war verlängert. Die Latenzzeit betrug stets mehr als zwei Minuten. Dies alles gibt Anlaß zur Vermutung, daß diese an der Ringmuskulatur mit schwacher Spontanaktivität beobachteten Wirkungen unspezifischer Natur waren, d.h. nicht über spezifische Dopaminrezeptoren zustande kamen, da die zur Wirkungsauslösung notwendigen Konzentrationen relativ hoch waren.

Dopaminrezeptoren werden im Gastrointestinaltrakt nicht in der glatten Muskulatur, sondern allenfalls auf neuronalen Elementen vermutet (VALENZUELA 1976). Diese waren aber in den vorliegenden Untersuchungen durch die Kältelagerung wahrscheinlich in ihrer Funktion beeinträchtigt. Darüber hinaus gibt es aber auch keinen Hinweis dafür, daß Dopamin im intestinalen Bereich Transmitterfunktion besitzt. Denn weder Dopamin selbst noch

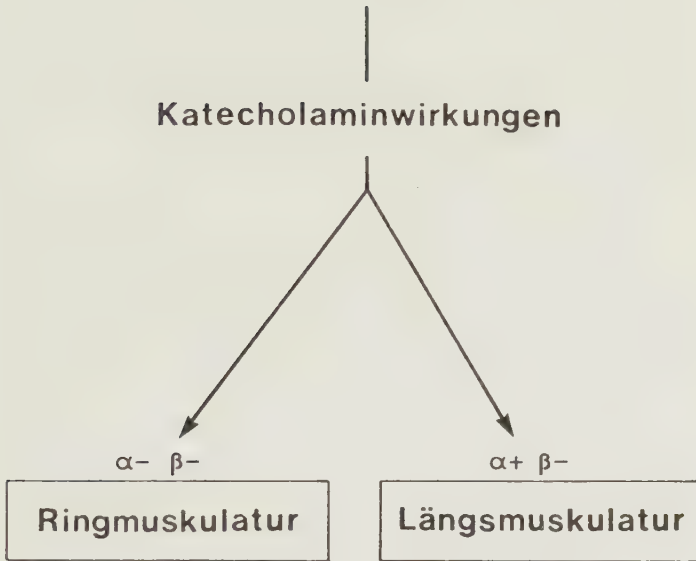


Abb. 16 Vereinfachende Darstellung der möglichen Verteilung adrenerger Rezeptoren an der glatten Ring- und Längsmuskulatur des Pferdecaecums. Die Art der vermittelten Wirkung ist entweder exzitatorisch (+) oder inhibitorisch (-).
(In Anlehnung an FURNESS u. BURNSTOCK 1975)

das zu seiner Synthetisierung notwendige Enzym Tyrosin-Hydroxylase konnten im Nervensystem des Intestinums nachgewiesen werden (FURNESS u. COSTA 1982). Die Hemmbarkeit der exzitatorischen Dopaminwirkung an gelagerten Ringmuskelpreparaten durch Phenoxybenzamin weist jedoch auf eine wahrscheinliche Beteiligung von α -Rezeptoren hin, denn es ist bekannt, daß Dopamin in relativ hoher Dosierung auch α -Rezeptoren erregt.

Auch die Versuchsergebnisse an der L ä n g s m u s k u l a t u r weisen auf eine Beteiligung von α -Rezeptoren an der oben beschriebenen Dopaminwirkung hin. Denn an der Längsmuskulatur war eine erregende Dopaminwirkung, unabhängig von der Ausgangssituation, durch den α -Blocker Phenoxybenzamin stets hemmbar. Diese Ansicht wird auch unterstützt durch Befunde, wonach am Magen des Meerschweinchens die durch Dopamin ausgelösten Kontraktionen allein durch Aktivierung von α -Rezeptoren verursacht werden (COSTALL et al. 1982). In solchen Fällen, in denen Dopamin auf die glatte Muskulatur über spezifische Dopaminrezeptoren einwirken soll, wurden zudem auch nur Hemmung der Motilität und Tonussenkung beobachtet (GOLDBERG et al. 1978). Faßt man die Ergebnisse über Dopamin zusammen, dann ist erkennbar, daß Dopamin insbesondere an der Längsmuskulatur des Pferdecaecums die Kontraktilität erhöht. Diese exzitatorische Wirkung läßt sich aber nur durch eine hohe Konzentration und über eine unspezifische Erregung von α -Rezeptoren erzielen. Durch Verwendung spezifischer dopaminergischer Agonisten und Antagonisten (ohne α - und β -Affinität) könnte die Frage des Vorkommens spezifischer Dopaminrezeptoren allerdings noch näher untersucht werden.

Die C h o l i n e r g i c a Acetylcholin, Carbachol und Arecolin erzeugten an der glatten Ring- und Längsmuskulatur des Pferdecaecums die allgemein bekannten muskarinartigen Wirkungen, nämlich Erhöhung des Muskeltonus bei gleichzeitiger Anregung der phasischen Kontrak-

tionen. Entsprechend konnten Wirkungen auch durch Atropin und Scopolamin antagonisiert werden. Zugleich konnte auch zwischen frischen und kühl gelagerten Präparaten kein Unterschied in der Empfindlichkeit gegenüber den verwendeten Cholinergica beobachtet werden. Dies stimmt mit den Untersuchungen von VOGT (1943) überein, wonach muskarinartige Effekte an der glatten Muskulatur des Kaninchendarmes auch nach Kühlung erhalten blieben.

Ein Vergleich der relativen Wirksamkeiten zeigte, daß die Cholinergica an der Längsmuskulatur eine stärkere Wirkung als an der Ringmuskulatur hatten. Eine mögliche Erklärung dafür kann nach DANIEL (1982) darin gesehen werden, daß in der Längsmuskulatur eine höhere Dichte an Muskarinrezeptoren als in der Ringmuskulatur vorhanden sei bzw. die Muskarinrezeptoren leichter aktiviert werden könnten. Die eigenen Versuche weisen auf eine höhere Affinität der untersuchten Cholinergica zu den Muskarinrezeptoren der Längsmuskulatur hin.

Die Cholinergica Carbachol und Arecolin waren sowohl an der Ring- als auch an der Längsmuskulatur um ein Mehrfaches wirksamer als Acetylcholin. Die Ursache kann möglicherweise darin gesehen werden, daß Acetylcholin im Gegensatz zu Carbachol durch die in der Muskulatur des Gastrointestinaltraktes befindlichen Cholinesterasen (KOELLE 1963) leichter hydrolysiert wird.

Diese experimentellen Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den praktischen Erfahrungen im Umgang mit den sogenannten Drastika Carbachol und Arecolin bei der Behandlung von Darmwandatonien des Pferdes. KELLER (1978) beschreibt die Wirkung von Carbachol (Lentin^R) bzw. Arecolin als stürmische, krampfartige Peristaltik. Die von HAPKE (1978) berichtete schwierige und unsichere Dosierbarkeit von Carbachol wird bei der Betrachtung der als steil gefundenen Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Carbachol verständlich; bei der Steilheit der Konzentrations-Wirkungs-Kurven führen schon geringe Erhöhungen der Wirk-

stoffkonzentration zu beträchtlichen Steigerungen im Tonus der Darmmuskulatur.

A t r o p i n und S c o p o l a m i n waren bei der Hemmung der durch Acetylcholin ausgelösten Tonuserhöhung sowohl an der Ring- wie auch an der Längsmuskulatur etwa gleich stark wirksam. Dabei entsprach die Art ihrer antagonistischen Wirkung zumindest an der Längsmuskulatur den Erwartungen. Beide Hemmstoffe erwiesen sich an der Längsmuskulatur als kompetitive Antagonisten. An der Ringmuskulatur überraschte allerdings die nicht-kompetitive Hemmung durch Scopolamin, das ja eigentlich als kompetitiver Antagonist bekannt ist. Im Hinblick auf die praktische Anwendung könnte darin sogar ein Vorteil gesehen werden, da dadurch die spastische Wirkung des Acetylcholins möglicherweise besser als durch Atropin antagonistisch beeinflusst werden könnte.

An der Ringmuskulatur wurde andererseits nach Einwirkung von Atropin die durch Acetylcholin erreichbare maximale Kontraktionshöhe vergrößert, was einer scheinbaren intrinsischen Aktivitätserhöhung von Acetylcholin gleicht. Eine der möglichen Ursachen könnte darin gesehen werden, daß Atropin als Alkaloid auch eine schwache esterasen-blockierende Wirkung besitzt.

Auf die mechanische Spontanaktivität der Präparate hatten die beiden cholinergen Blocker keinen Einfluß. Dies wird auch von DANIEL (1982) bestätigt, der festgestellt hat, daß Atropin und andere Antagonisten des Muskarinrezeptors die myogene Aktivität der glatten Muskulatur nicht beeinflussen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Therapie der chronisch rezidivierenden Blinddarm-obstipation des Pferdes ist derzeit noch unbefriedigend, und die Anwendung der verschiedenen am Pferdeblinddarm wirksamen Arzneimittel beruht weitgehend auf empirischen bzw. auf bei anderen Tierarten gewonnenen Ergebnissen. Aus diesem Grunde wurde die mechanische Aktivität der isolierten Blinddarmmuskulatur und ihre Beeinflussung durch verschiedene Agonisten und Antagonisten des Vegetativums untersucht. Es sollte das Vorhandensein und die Verteilung der verschiedenen adrenergen Rezeptortypen systematisch an der Ring- und Längsmuskulatur geprüft werden. Daneben wurde aber auch die Wirksamkeit verschiedener cholinergischer Wirkstoffe untersucht. Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefaßt werden:

Die ungehemmte Noradrenalin- und Adrenalinwirkung bestand in einer Tonussenkung mit gleichzeitiger Herabsetzung der mechanischen Spontanaktivität. Mit Hilfe verschiedener Blockierversuche wurden in beiden Muskelschichten sowohl α - als auch β -Rezeptoren identifiziert. An der Ringmuskulatur sind beide Rezeptortypen inhibitorischer Natur. An der Längsmuskulatur scheinen dagegen exzitatorische α - und inhibitorische β -Rezeptoren vorzukommen.

Dopamin war an der Ringmuskulatur nur an Präparaten mit schwacher mechanischer Spontanaktivität und nur in hohen Konzentrationen wirksam. Die beobachtete leichte Tonuserhöhung mit Anregung der phasischen Spontankontraktionen beruht möglicherweise auf einer unspezifischen Stimulierung adrenerger α -Rezeptoren. Auch an der Längsmuskulatur scheinen, wie die Hemmbarkeit durch α -Blocker zeigte, die nach Dopamin beobachteten Motilitätssteigerungen über exzitatorische α -Rezeptoren ausgelöst zu werden.

Die direkten Parasympathomimetika Acetylcholin, Carbachol und Arecolin erzeugten an beiden Muskelschichten typische muskarinartige Effekte. Dabei zeigten Carbachol und Arecolin eine deutlich höhere Wirksamkeit als Acetylcholin. Daneben waren alle untersuchten Cholinergica an der Längsmuskulatur stärker wirksam als an der Ringmuskulatur.

Atropin und Scopolamin erwiesen sich an der Blinddarmmuskulatur als etwa gleich starke Antagonisten des Acetylcholins. An der Längsmuskulatur zeigten beide dabei kompetitive Eigenschaften, was sich in einer parallelen Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurven äußerte.

An der Ringmuskulatur erniedrigte Scopolamin dagegen die durch Acetylcholin maximal erreichbare Kontraktionshöhe. Es wirkte somit nicht-kompetitiv. Andererseits erhöhte Atropin die durch Acetylcholin erreichbare maximale Kontraktionshöhe, was einer Verstärkung der intrinsischen Aktivität von Acetylcholin ähnelt.

S U M M A R Y

EFFECT OF DIFFERENT AGONISTS AND ANTAGONISTS OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM ON THE ISOLATED CAECUM OF HORSE

The therapy of recurrent constipation of the caecum of horse is still unsatisfactory. The application of different drugs, that are effective on the caecum of horse, is based to a large extend on empirical results collected from their use on horses and other animal species. For this reason the mechanical activity of isolated smooth muscle of the caecum was investigated, as well as the influence of different agonists and antagonists of the autonomic nervous system on this mechanical activity. The existence and the distribution of different types of adrenergic receptors was systematically researched on longitudinal and circular muscle layers. In addition the efficiency of several cholinergic drugs was examined. The results can be summarized as follows:

The uninhibited effects of noradrenaline and adrenaline resulted in lowering the muscle tone with simultaneous decrease of mechanical spontaneous activity. The use of different adrenergic antagonists provided evidence for the existence of α - and β -adrenergic receptors in the two muscle layers. In the circular muscle both adrenergic receptor types are of inhibitory nature. On the other hand the longitudinal muscle layer (taenia) seems to possess α -excitatory and β -inhibitory adrenergic receptors.

Dopamine was effective on circular muscle of weak mechanical activity and only in high concentrations. The observed slight rise in tone with increase of phasic spontaneous contractions is possibly based on a nonspecific stimulation of α -adrenergic receptors. Also in the taenia the motility was increased by dopamine. This effect could be inhibited by α -blockers, which suggests an action on excitatory α -receptors by dopamine.

The direct parasympathomimetics acetylcholine, carbachol and arecoline produced on both muscle layers typical muscarinic effects. Carbachol and arecoline showed significantly higher effectiveness than acetylcholine, carbachol being the most potent of those studied. All of the tested cholinergic agonists were more effective on the taenia than on the circular muscle layer.

Atropine and scopolamine proved to be approximately equicallly potent antagonists of acetylcholine on the muscles of the caecum. The parallel shift to the right of the concentration-response-curves demonstrated competitive inhibition of taenia contraction by the two antagonists.

On the other hand, scopolamine lowered the maximum attainable hight of contraction, that was possible with acetylcholine. For that reason scopolamine can be regarded as a non-competitive inhibitor. Atropine, on the contrary, raised the maximum by acetylcholine attainable hight of contraction. This effect resembles a strenthening of the intrinsic activity of acetylcholine.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

AHLQUIST, R.P. (1948)

A study of the adrenotropic receptors

Am. J. Physiol. 153, 586-600

AHLQUIST, R.P., LEVY, B. (1959)

Adrenergic receptive mechanism of canine ileum

J. Pharmacol. Exp. Ther. 127, 146-149

ALEXANDER, F. (1949)

The action of some humoral agents on the horse intestine

Q. J. Exp. Physiol. 35, 11-24

ALEXANDER, F. (1952)

The effects of some humoral agents on the horse ileum

Br. J. Pharmac. 7, 25-32

AMBACHE, N. (1954)

Separation of the longitudinal muscle of the rabbit's ileum as a broad sheet

J. Physiol. 125, 53-55 P

BAILEY, D.M. (1965)

The action of sympathomimetic amines on circular and longitudinal smooth muscle from the isolated oesophagus of the guinea-pig

J. Pharm. Pharmac. 17, 782-787

BAILEY, D.M. (1971)

Inhibitory and excitatory effects of sympathomimetic amines on muscle strips from the stomach of the guinea-pig

Br. J. Pharmac. 41, 227-238

BARKE, A. (1949)

Coecolysin, seine Wirkungsanalyse am isolierten
überlebenden Pferdedarm

Tierärztl. Umsch. 4, 161-163

BAUER, V. (1981)

Distribution and types of adrenoceptors in the
guinea-pig ileum: the action of α - and β -adreno-
ceptor agonists

Br. J. Pharmac. 72, 201-210

BERNHEIM, F., BLOCKSOM, B.H. (1932)

Action of epinephrine on the intestine following
stimulation by parasympathetic drugs

Am. J. Physiol. 100, 313-316

BOLTON, T.B. (1971)

On the nature of the oscillations of the membrane
potential (slow waves) produced by acetylcholine
or carbachol in intestinal smooth muscle

J. Physiol. 216, 403-418

BOWMAN, W.C., HALL, M.T. (1970)

Inhibition of rabbit intestine mediated by α - and
 β -adrenoceptors

Br. J. Pharmac. 38, 399-415

BRODY, T.M., DIAMOND, J. (1967)

Blockade of the biochemical correlates of contrac-
tion and relaxation in uterine and intestinal
smooth muscle

Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 772-780

BRUMME, D. (1953)

Physiologische und pharmakologische Untersuchungen
am Endabschnitt des Ileums beim Pferd

Berlin, Vet. med. Diss.

- BRUNAUD, M., LABOUCHE, C. (1947)
L'adrénaline, agent contracturant des fibres longitudinales du duodénum du cheval
C. r. Séance Soc. Biol. 141, 167-169
- BUCKNELL, A., WHITNEY, B. (1964)
A preliminary investigation of the pharmacology of the human isolated taenia coli preparation
Br. J. Pharmac. 23, 164-175
- BÜLBRING, E., KURIYAMA, H. (1973)
The actions of catecholamines on guinea-pig taenia coli
Phil. Trans. R. Soc., B 265, 115-121
- BÜLBRING, E., OHASHI, H., TOMITA, T. (1981)
Adrenergic mechanisms
in: Smooth Muscle, pp. 219-248. Ed. by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones, T. Tomita. London
- BURNSTOCK, G. (1960)
Membrane potential changes associated with stimulation of smooth muscle by adrenaline
Nature, Lond., 186, 727-728
- BURNSTOCK, G., CAMPBELL, G., RAND, M.J. (1966)
The inhibitory innervation of the taenia of the guinea-pig caecum
J. Physiol. 182, 504-526
- COSTALL, B., GUNNING, S.J., NAYLOR, R.J. (1982)
Apomorphine contracts and relaxes circular smooth muscle of guinea-pig stomach via action of adrenoceptor mechanisms
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 319, 226-230
- DALE, H.H. (1906)
On some physiological actions of ergot
J. Physiol. 34, 163-206

DANIEL, E.E. (1982)

Pharmacology of adrenergic, cholinergic, and drugs acting on other receptors in gastrointestinal muscle in: Handbook of Experimental Pharmacology Vol.59/II, pp. 249-322. Ed. by G. Bertaccini. Berlin, Heidelberg, New York

DeCARLE, D.J., CHRISTENSEN, J. (1976)

A dopamine receptor in esophageal smooth muscle of the opossum
Gastroenterology 70, 216-219

EHRlich, F. (1951)

Kymographische Untersuchungen über die Wirkung von Novalgin auf durch Acetylcholin erregte isolierte Darmstreifen des Pferdes
Wien, Vet. med. Diss.

ELLIOT, T.R. (1904)

On the innervation of the ileo-colic sphincter
J. Physiol. 31, 157-168

FROMM, H.J. (1975)

Initial rate enzyme kinetics
in: Mol. Biol. Biochem. Biophys. Vol.22, p. 62.
Ed. by A. Kleinzeller, G.F. Springer, H.G. Wittmann. Berlin, Heidelberg, New York

FURCHGOTT, R.F. (1959)

The receptors for epinephrine and norepinephrine (adrenergic receptors)
Pharmacol. Rev. 11, 429-441

FURCHGOTT, R.F. (1960)

Receptors for sympathomimetic amines
in: Ciba Foundation Symposium on adrenergic mechanisms, pp. 246-252. Ed. by J.R. Vane, G.E.W. Wolstenholme, C.M. O'Connor. Boston

FURCHGOTT, R.F. (1967)

The pharmacological differentiation of adrenergic receptors

Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 553-570

FURNESS, J.B., BURNSTOCK, G. (1975)

Role of circulating catecholamines in the gastrointestinal tract

in: Handbook of Physiology, Sect.7, Endocrinology VI, Adrenal gland, Chapt.33, pp. 515-536. Ed. by H. Blaschko, A.D. Smith. American Physiological Society, Washington

FURNESS, J.B., COSTA, M. (1982)

Identification of gastrointestinal neurotransmitters

in: Handbook of Experimental Pharmacology Vol.59/1, pp. 383-460. Ed. by G. Bertaccini. Berlin, Heidelberg, New York

GAZET, J.C., JARRETT, R.J. (1964)

The ileocaeco-colic sphincter

Brit. J. Surg. 51, 368-370

GÖRICH, R., WEIHRAUCH, T.R., KILBINGER, H. (1982)

The inhibition by dopamine of cholinergic transmission in the isolated guinea-pig ileum

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 318, 308-312

GOLDBERG, L.I., VOLKMAN, P.H., KOHLI, J.D. (1978)

A comparison of the vascular dopamine receptor with other dopamine receptors

Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 18, 57-79

HAPKE, H.J. (1978)

Pharmakologische Grundlagen der Koliktherapie

Tierärztl. Prax. 6, 77-81

- HOLTZ, P., PALM, D. (1966)
Brenzkatecholamine und andere sympathicomimetische
Amine
Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 58, 1-580
- ILLÉS, P., KNOLL, J. (1978)
Opiate and dopamine receptors in the isolated nic-
titating membrane of the cat
Pol. J. Pharmacol. Pharm. 30, 293-304
- JENKINSON, D.H., MORTON, I.K.M. (1967)
The role of α - and β -adrenergic receptors in some
actions of catecholamines on intestinal smooth muscle
J. Physiol. 188, 387-402
- JOHNSON, P.N., MARSHALL, J.M. (1972)
Desensitization in the rat myometrium
Am. J. Physiol. 223, 249-254
- KELLER, H. (1978)
Diagnose, Therapie und Prognose bei der konserva-
tiven Behandlung der Kolik des Pferdes
Tierärztl. Umsch. 33, 71-80 u. 135-140
- KOELLE, G.B. (1963)
Cytological distributions and physiological func-
tions of cholinesterases
in: Handbuch der experimentellen Pharmakologie XV,
187-298. Hrsg.: O. Eichler, A. Farah. Berlin, Göt-
tingen, Heidelberg
- KÖRBER, H.D. (1971)
Zur Kolikstatistik des Pferdes
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 84, 75-77

- KOSTERLITZ, H.W., LYDON, R.J., WATT, A.J. (1970)
The effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on inhibitory α - and β -adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum
Br. J. Pharmac. 39, 398-413
- KRAFT, W. (1982)
Persönliche Mitteilung
- KURIYAMA, H. (1970)
Effects of ions and drugs on the electrical activity of smooth muscle
in: Smooth Muscle, pp. 366-395. Ed. by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones, T. Tomita. London
- LANDS, A.M. (1952)
Sympathetic receptor action
Am. J. Physiol. 169, 11-21
- LEE, C.Y. (1970)
Adrenergic receptors in the intestine
in: Smooth Muscle, pp. 549-557. Ed. by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones, T. Tomita. London
- LEVITZKI, A. (1978)
Catecholamine receptors
Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 82, 1-26
- LEVY, B., AHLQUIST, R.P. (1967)
Adrenergic receptors in intestinal smooth muscle
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 781-787
- von LOH, D. (1971)
Untersuchungen zur Acetylcholinwirkung auf die Vena portae des Meerschweinchens
Pflügers Arch. ges. Physiol. 330, 90-98

- MAGNUS, R. (1903)
Pharmakologie der Magen- und Darmbewegungen
Ergebn. Physiol. 2, 637-672
- MAGNUS, R. (1904)
Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren II
Pflügers Arch. ges. Physiol. 102, 349-363
- McDOUGAL, M.D., WEST, G.B. (1952)
The action of isoprenaline on intestinal muscle
Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 90, 86-92
- MEYER, L. (1953)
Über den Wirkungsmechanismus von Adrenalin, Nor-
adrenalin und Adrianol am isolierten Dünndarm des
Pferdes
Hannover, Vet. med. Diss.
- MUNRO, A.F. (1951)
The effect of adrenaline on the guinea-pig intestine
J. Physiol. 112, 84-94
- MUNRO, A.F. (1952)
Potentiation and reversal of the adrenaline motor
response in the guinea-pig ileum by autonomic drugs
J. Physiol. 118, 171-181
- NICKERSON, M. (1949)
The pharmacology of adrenergic blockade
Pharmacol. Rev. 1, 27-101
- van NUETEN, J.M., ENNIS, C., HELSEN, L., LADURON, P.M.,
JANSSEN, P.A.J. (1978)
Inhibition of dopamine receptors in the stomach:
An explanation of the gastrokinetic properties of
domperidone
Life Sci. 23, 453-458

OHKAWA, H. (1976)

Evidences for alpha excitatory action of catecholamines on the electrical activity of the guinea-pig stomach

Jap. J. Physiol. 26, 41-52

PAHLIN, P.-E., KEWENTER, J. (1976)

Sympathetic nervous control of cat ileocecal sphincter

Am. J. Physiol. 231, 296-305

PATON, W.D.M., ZAR, M.A. (1968)

The origin of acetylcholine released from guinea-pig intestine and longitudinal muscle strips

J. Physiol. 194, 13-33

POLENZ, W. (1951)

Die Wirkung der Sympathomimetika auf den isolierten Pferdedarm

Hannover, Vet. med. Diss.

PURVES, R.D. (1974)

Muscarinic excitation: a microelectrophoretic study on cultured smooth muscle cells

Br. J. Pharmac. 52, 77-86

RATTAN, S., GOYAL, R.K. (1976)

Effect of dopamine on the esophageal smooth muscle in vivo

Gastroenterology 70, 377-381

REDDY, V., MORAN, N.C. (1968)

An evaluation of the adrenergic receptor types in isolated segments of the small intestine of the rabbit

Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 176, 326-336

- REYNOLDS, D.G., DEMAREE, G.E., HEIFFER, M.H. (1967)
An excitatory adrenergic alpha receptor mechanism
of terminal guinea-pig ileum
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125, 73-78
- van ROSSUM, J.M., van den BRINK, F.G. (1963)
Cumulative dose-response curves
Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 143, 240-246
- van ROSSUM, J.M., MUJIC, M. (1965)
Classification of sympathetic drugs on the rabbit
intestine
Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 155, 418-431
- RUCKEBUSCH, M., GRIVEL, M.-L., FARGEAS, M.-J. (1971)
Sur l'action paradoxale de l'adrénaline au niveau
de l'intestin grêle chez le cheval
Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 194, 387-402
- SACHS, L. (1978)
Angewandte Statistik, 5. Aufl., S. 253-255
Berlin, Heidelberg, New York
- SHIBATA, S., HATTORI, K., TIMMERMAN, D. (1970)
Effect of cold storage on the response of guinea-
pig taenia coli to certain catecholamines and
other agents
Eur. J. Pharmac. 11, 321-331
- SÜSSER, G. (1949)
Über die Wirkung des Adrenalin am isolierten Pfer-
dedarm
Hannover, Vet. med. Diss.
- TALLARIDA, R.J., MURRAY, R.B. (1981)
Manual of pharmacologic calculation
New York, Heidelberg, Berlin

TANAKA, U., OHKUHO, Y. (1940)

Pharmacological studies on the autonomic nerves of the small intestine of the horse. 1. Sympathetic innervation of the small intestine
Jpn. J. Vet. Sci. 2, 321-339

VALENZUELA, J.E. (1976)

Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation
Gastroenterology 71, 1019-1022

VIZI, E.S., RONAI, A.Z., KNOLL, J. (1974)

The inhibitory effect of dopamine on acetylcholine release
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 285, R 89

VÖLKER, R., KRAUSE, D. (1950)

Die Reaktionsweise des isolierten Pferdedarms auf Überträgerstoffe des autonomen Nervensystems
Dtsch. tierärztl. Wschr. 57, 73-75 u. 88-90

VOGT, M. (1943)

The site of action of some drugs causing stimulation of the circular coat of the rabbit's intestine
J. Physiol. 102, 170-179

WALDER, D.N. (1953)

The muscularis mucosae of the human stomach
J. Physiol. 120, 365-372

WEISS, G.B., COALSON, R.E., HURWITZ, L. (1961)

K transport and mechanical responses of isolated longitudinal smooth muscle from guinea-pig ileum
Am. J. Physiol. 200, 789-793

WIKBERG, J. (1978)

Differentiation between pre- and postjunctional
 α -receptors in guinea-pig ileum and rabbit aorta
Acta Physiol. Scand. 103, 225-239

WILSON, A.B. (1964)

Beta sympathetic inhibitory receptors in the small
intestine of the guinea-pig
J. Pharm. Pharmacol. 16, 834-835

ZAR, J.H. (1974)

Biostatistical Analysis, S. 228ff
New York

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. D. Hegner, der die Fertigstellung dieser Arbeit leider nicht mehr erleben durfte, für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Herrn Prof. Dr. A. Petter, der nach dem Ableben von Prof. Dr. D. Hegner freundlicherweise die Betreuung übernahm und der durch seine ständige Bereitschaft zu Diskussion und Mithilfe maßgeblich zum erfolgreichen Gelingen der Arbeit beitrug, möchte ich ganz besonders danken.

Herrn Dr. Jordan und Herrn Dr. Schneidawind, die durch ihre bereitwillige Unterstützung den Fortgang der Arbeit förderten, bin ich sehr verbunden.

LEBENS LAUF

Geburtstag	14.03.1954
Geburtsort	Aschaffenburg
Eltern	Michael Bachhuber, Landwirtschaftsober- inspektor Wiltrud Bachhuber, geb. Graner
Schulbildung	1960-1964 Volksschule in Aschaffenburg 1964-1973 Kronberg-Gymnasium in Aschaffenburg
Wehrdienst	1973-1975
Studium	1975-1976 Studium der Chemie an der Julius-Maximilians-Universi- tät Würzburg 1976-1982 Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München
Approbation	18.01.1982

